www.doc-dz.com

Guides Médi/BIO

Collection dirigée par
Jean-Claude Nicolas

Méningites bactériennes communautaires

Coordinateur
Édouard Bingen

LSEVIER

Méningites bactériennes communautaires

This One
L3YW-9YU-F8DJ
hted material

Guides Médi/BIO

Méningites bactériennes communautaires
Coordinateur **Édouard Bingen**
ISBN : 2-84299-268-7

Hépatites virales entérotransmissibles
Coordinateur **Élisabeth Nicand**
ISBN : 2-84299-323-3

Infections virales et toxoplasmose maternofœtales
Coordinateurs **Liliane Grangeot-Keros, François Audibert**
ISBN : 2-84299-265-2

Réalisation éditoriale : Gisela Tillier
Maquette : Philippe Brunet
Illustration de couverture : © Fréderic Fitoussi

L'éditeur ne pourra être tenu responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droit réservés.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés. En application de la loi du 1^er^ juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by other any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.

Imprimé en France par l'imprimerie Louis-Jean, 05003 Gap.
Dépôt légal : 623 — octobre 2001.
ISBN : 2-84299-268-7
ISSN : *en cours*

Méningites bactériennes communautaires

Coordinateur
Édouard Bingen

Guides
Médi/BIO

Collection dirigée par
Jean-Claude Nicolas

Paris, Amsterdam, New York, Oxford, Shannon, Tokyo
23, rue Linois, 75724 Paris cedex 15
http://www.elsevier.fr
ELSEVIER

Auteurs

Jean-Michel Alonso,

Unité des *Neisseria* et Centre national de référence des méningocoques, Institut Pasteur, 25-28, rue du D^{r}-Roux, 75724 Paris cedex 15

jmalonso@pasteur.fr

Yannick Aujard,

Service de néonatologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

yannick.aujard@rdb.ap-hop-paris.fr

Édouard Bingen,

Laboratoire d'études de génétique bactérienne dans les infections de l'enfant (EA 2155), service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

edouard.bingen@rdb.ap-hop-paris.fr

Stéphane Bonacorsi,

Laboratoire d'études de génétique bactérienne dans les infections de l'enfant (EA 2155), service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

stephane.bonacorsi@rdb.ap-hop-paris.fr

Antoine Bourrillon,

Service de pédiatrie générale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

antoine.bourrillon@rdb.ap-hop-paris.fr

Robert Cohen,

Service de microbiologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94110 Créteil cedex

robert.cohen@wanadoo.fr

Henri Dabernat,

Laboratoire de microbiologie, Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*, hôpital Purpan, 31059 Toulouse Cedex

dabernat.h@chu-toulouse.fr

Monique Elmaleh-Berges,

Imagerie médicale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

monique.elmaleh@rdb.ap-hop-paris.fr

Frédéric Fitoussi,

Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

frederic.fitoussi@rdb.ap-hop-paris.fr

Daniel Floret,

Service d'urgence et de réanimation pédiatriques, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon cedex 03

daniel.floret@chu-lyon.fr

Joël Gaudelus,

Service de pédiatrie, CHU Jean-Verdier, 93140 Bondy

joel.gaudelus@jvr.ap-hop-paris.fr

Patricia Mariani-Kurkdjian,

Service de microbiologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

patricia.mariani@rdb.ap-hop-paris.fr

Xavier Nassif,

Laboratoire de microbiologie, Inserm U411, faculté de médecine Necker-Enfants Malades, 156, rue de Vaugirard, 75730 Paris cedex 15

nassif@necker.fr

Guy Sebag,

Imagerie médicale, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris

guy.sebag@rdb.ap-hop-paris.paris

Muhamed-Kheir Taha,

Unité des *Neisseria* et Centre national de référence des méningocoques,
Institut Pasteur, 28, rue du Dr-Roux, 75724 Paris cedex 15

mktaha@pasteur.fr

Michel Wolff,

Service de réanimation des maladies infectieuses, hôpital Bichat-Claude-Bernard, 40, rue Henri-Huchard, 75018 Paris

michel.wolff@bch.ap-hop-paris.fr

Sommaire

1 **Avant-propos**

3 **Physiopathologie des méningites néonatales à *Escherichia coli* K1**
Stéphane Bonacorsi, Édouard Bingen

11 **Physiopathologie des méningites cérébrospinales**
Xavier Nassif

19 **Physiopathologie des méningites à *Haemophilus influenzae* sérotype b**
Henri Dabernat

27 **Épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant**
Patricia Mariani-Kurkdjian, Édouard Bingen

41 **Épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae***
Bilan du Centre national de référence
Henri Dabernat

57 **Épidémiologie des infections invasives à méningocoque**
Bilan du Centre national de référence
Jean-Michel Alonso, Muhamed-Kheir Taha

69 **Diagnostic bactériologique et suivi biologique des méningites bactériennes**
Frédéric Fitoussi, Patricia Mariani-Kurkdjian

81 **Diagnostic et typage moléculaires des bactéries responsables de méningite bactérienne**
Muhamed-Kheir Taha

95 **Antibiothérapie des méningites néonatales**
Yannick Aujard

105 **Antibiothérapie des méningites de l'enfant**
Robert Cohen, Antoine Bourrillon

117 **Stratégie thérapeutique antibiotique des méningites bactériennes de l'adulte**
Michel Wolff

129 **Thérapeutique non antibiotique**
Daniel Floret

143 **Apport de l'imagerie dans le pronostic des méningites bactériennes de l'enfant**
Monique Elmaleh-Berges, Guy Sebag

159 **Prophylaxie – Prévention vaccinale**
Joël Gaudelus

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Avant-propos

Les méningites bactériennes de l'enfant et de l'adulte constituent un important problème de santé publique. Si les antibiotiques ont transformé l'évolution des méningites, celles-ci demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité.

Dans les pays en voie de développement, les méningites évoluent sous forme d'épidémies dramatiques dont la létalité est très importante, alors que dans les pays développés elles se présentent sous forme de cas sporadiques et très exceptionnellement sous forme de cas épidémiques. Souvent médiatisées, elles représentent un important sujet d'inquiétude dans la population générale et même parfois dans le milieu médical, ce qui peut entraîner parfois des attitudes excessives irrationnelles en dépit de règles bien établies. Cependant, l'épidémiologie des germes responsables de méningite varie et les règles évoluent puisque « rien n'est jamais acquis en médecine ». En effet, la pratique de la vaccination, dans les pays industrialisés, a modifié la prévalence de certaines méningites avec la quasi-disparition des méningites à *Haemophilus influenzae* b et dans le même temps, sous l'effet de l'antibiothérapie, le génie évolutif des bactéries s'est traduit par une multiplication par dix de la résistance à la pénicilline chez *Streptococcus pneumoniae* en dix ans. Et, dans un très proche avenir, de nouveaux vaccins conjugués modifieront encore l'épidémiologie.

En conséquence, les stratégies thérapeutiques classiques doivent être remises en cause et réévaluées en fonction des données épidémiologiques dont la surveillance continue reste indispensable.

Cet ouvrage ne se veut pas exhaustif mais est destiné à actualiser des éléments indispensables pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques, le diagnostic, le traitement, le suivi et la prévention des méningites bactériennes de l'enfant et l'adulte.

Des références bibliographiques sont données pour le lecteur qui souhaiterait trouver des informations détaillées complémentaires.

Cet ouvrage, destiné à un public large de praticiens, cliniciens et biologistes, internes, étudiants en médecine et pharmacie a pu voir le jour grâce à la collaboration d'auteurs choisis pour leur compétence et leur expérience dans le domaine. Je profite ici de l'occasion pour les remercier tous très chaleureusement de leurs efforts.

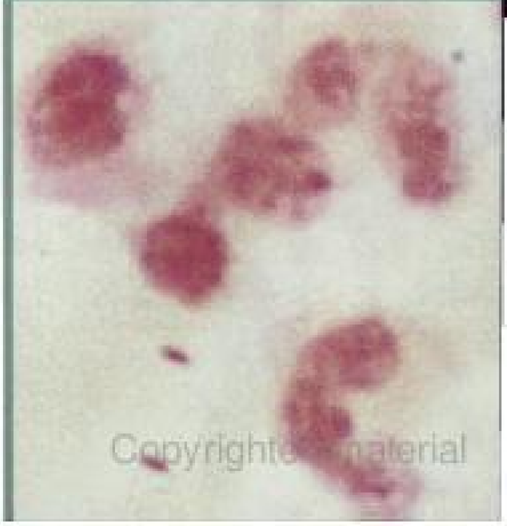
Édouard Bingen

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Physiopathologie des méningites néonatales à *Escherichia coli* K1

Stéphane Bonacorsi, Édouard Bingen

- Modes d'acquisition d'*E. coli* K1
- Principales étapes physiopathologiques de l'envahissement méningé
- Clonalité d'*E. coli* responsable de méningite
- Magnitude de la bactériémie
- Traversée de la barrière hématoméningée



Escherichia coli est le deuxième germe responsable d'infection maternofœtale dans les pays industrialisés après le streptocoque du groupe B. Les septicémies primitives représentent le tableau clinique le plus fréquent. La localisation secondaire méningée en est la complication la plus redoutable et survient principalement lorsque la souche est de sérotype capsulaire K1. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des nouveau-nés et des prématurés, et malgré l'utilisation d'antibiotiques très actifs, ces infections à *E. coli* restent responsables d'un taux de mortalité et de séquelles neurologiques importants notamment lors de la constitution d'abcès. En dehors d'un diagnostic et d'une prise en charge plus rapides de cette infection, l'alternative pour en réduire la mortalité et la morbidité est représentée par le développement de stratégies de prévention. Celles-ci ne pourront être mises en place qu'à partir d'une meilleure connaissance de la physiopathologie et des mécanismes moléculaires impliqués dans cette maladie.

1. Modes d'acquisition d'*E. coli* K1

Le portage vaginal d'*E. coli* K1 chez la femme enceinte est estimé entre 5 à 10 %. Chez ces patientes, la colonisation de leur nouveau-né, immédiatement après l'accouchement, survient environ dans 50 % des cas. Trois à 5 % des nouveau-nés sont donc colonisés à *E. coli* K1 dès leurs premières heures de vie. Ce taux de portage chez les nouveau-nés va rapidement évoluer puisque, au troisième jour de vie, 20 à 40 % sont porteurs d'*E. coli* K1 au niveau des fèces. L'origine de cette acquisition secondaire est essentiellement maternelle (30 à 40 % des femmes ont un portage digestif) puisque celle-ci survient préférentiellement chez les nouveau-nés dont la mère est porteuse (deux tiers des cas). Toutefois l'acquisition d'origine extramaternelle à partir de l'environnement n'est pas exceptionnelle, en effet, 10 % des nouveau-nés de mères non porteuses sont secondairement colonisés à *E. coli* K1.

2. Principales étapes physiopathologiques conduisant à l'envahissement méningé

Près de deux tiers des méningites néonatales à *E. coli* surviennent entre le troisième et le dixième jour de vie. Dix pour cent de ces méningites surviennent au-delà de la période néonatale entre le premier et le troisième mois. Au-delà du troisième mois, les méningites à *E. coli* sont exceptionnelles et sont liées à des contextes particuliers (neurochirurgie, traumatismes, etc.). Dans la majorité des cas l'étape initiale est une translocation avec passage d'*E. coli* de la lumière du tube digestif vers la circulation par l'intermédiaire des ganglions mésentériques; seulement 10 à 20 % des méningites auraient pour point de départ une infection urinaire. Lors de la phase septicémique il se produit une multiplication intravasculaire du germe, étape indispensable au franchissement de la barrière hématoméningée (BHM). Le point de rupture de la BHM au niveau duquel *E. coli* passe pour envahir le LCR demeure incertain comme pour la majorité des germes responsables de méningites. Le plexus choroïde, organe de syn-

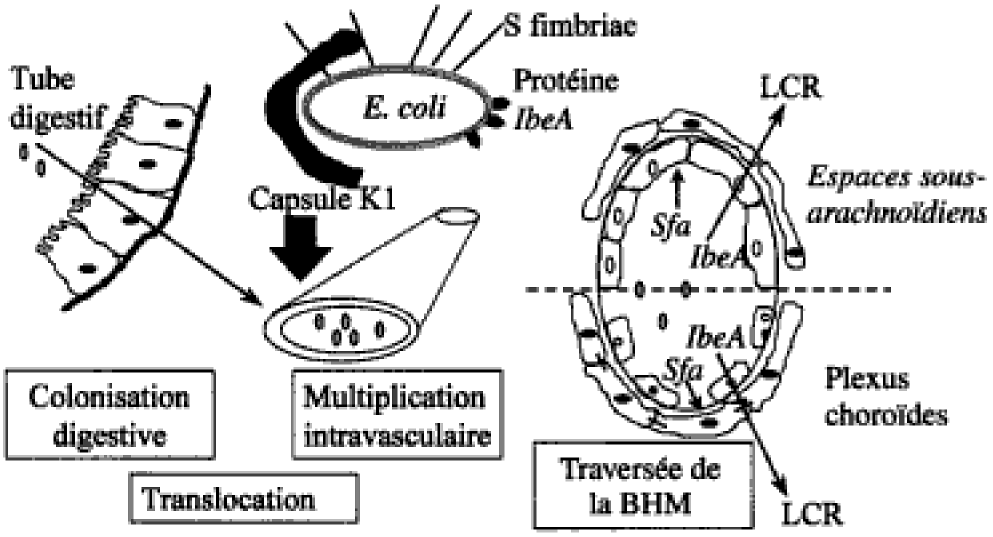


Figure 1. Représentation des différentes étapes physiopathologiques de la méningite à *E. coli* et des principaux facteurs de virulence spécifiques impliqués (BHM : barrière hématoméningée).

thèse du LCR a longtemps été considéré comme le passage préférentiel des bactéries du fait de la présence de capillaires fenêtrés alors que le reste du système nerveux central est caractérisé par la présence de capillaires dont les cellules endothéliales sont à jonctions serrées. Cependant, les études anatomopathologiques des modèles animaux ne confirment pas cette hypothèse et sont en faveur du passage d'*E. coli* au niveau des vaisseaux des espaces sous-arachnoïdiens par un mécanisme de transcytose *(figure 1)*.

3. Clonalité d'*E. coli* responsable de méningite

Les *E. coli* responsables de méningite (ECM) présentent un sérotype capsulaire K1 dans 80 à 90 % des cas alors que ce sérotype n'est présent que dans 30 à 40 % des souches isolées des fèces de nouveau-né ou de septicémie primitive sans méningite. De plus, le sérotype capsulaire K1 est préférentiellement associé aux sérotypes O7 et surtout O18 dans les souches de méningites, alors que c'est le sérotype O1 : K1 qui est le plus fréquemment rencontré dans les souches de portage digestif. Ces données phénotypiques, connues depuis les années 1970, suggéraient l'organisation clonale ou oligoclonale des ECM. Des travaux de caractérisations génotypiques d'une collection d'ECM ont permis de confirmer ces hypothèses à la lumière des connaissances récemment acquises sur la structure génétique de l'espèce *E. coli*. Cette espèce est en fait composée de quatre groupes phylogénétiques principaux dénommés A, B1, B2 et D. À partir d'une collection de plus de cent souches de méningites provenant de trois continents différents, nous avons établi que les ECM appartiennent essentiellement aux groupes B2 et D, et qu'au sein de ces groupes les ECM ne forment que quelques clones restreints.

L'organisation oligoclonale de la population des ECM suggère l'existence de facteurs spécifiques bactériens impliqués dans la physiopathogénie de ces méningites. La mise au point d'un modèle de méningite à *E. coli* chez le rat nouveau-né a permis de montrer qu'effectivement seuls les *E. coli* de sérotypes O18 : K1 et O7 : K1 étaient capables d'induire une bactériémie alors que les souches de sérotypes O1 : K1 étaient dépourvues de virulence chez le rat nouveau-né.

4. Magnitude de la bactériémie : condition sine qua non

Des études cliniques et expérimentales ont démontré qu'il existait une relation étroite entre la magnitude de la bactériémie à *E. coli* et la survenue d'une méningite. Ainsi Dietzman et al. ont retrouvé une incidence significativement plus élevée chez les nouveau-nés présentant une bactériémie > 10^3 UFC/mL (6/11 soit 55 %) comparé à ceux ayant une bactériémie moindre < 10^3 UFC/mL (1/19 soit 5 %). Dans un modèle de méningite du rat nouveau-né, Kim et al. ont montré qu'il existait une relation linéaire entre la magnitude de la bactériémie et l'incidence de la méningite en obtenant 10, 40 et 83 % de méningites chez des rats nouveau-nés ayant une bactériémie respectivement de 10^4, 10^6 et 10^8 UFC/mL. En utilisant des rats adultes, les mêmes auteurs observent la même relation entre incidences de méningites et magnitude de bactériémie. Il était toutefois nécessaire dans ce modèle adulte d'injecter en intrapéritonéal des inocula un million de fois supérieur à ceux nécessaires chez le rat nouveau-né. Ces résultats suggèrent que l'un des éléments « clés » permettant d'expliquer la rareté des méningites à *E. coli* chez l'adulte est sa capacité à limiter le niveau de la bactériémie lors d'une septicémie à ce germe. En revanche, il ne semblerait pas exister de modification de la perméabilité de la BHM avec l'âge. Les travaux de Lassiter et al. ont permis d'élaborer des hypothèses sur l'évolution de la résistance à la bactériémie chez l'homme vis-à-vis d'*E. coli*. La bactéricidie du sérum vis-à-vis des souches d'*E. coli* responsables de méningites néonatales est diminuée chez le nouveau-né. Cette bactéricidie défectueuse serait liée au déficit physiologique du nouveau-né en différentes fractions du complément, notamment celles intervenant dans le complexe d'attaque membranaire. Ce n'est qu'à l'âge de 3 mois que celui-ci recouvre des taux proches de ceux de l'adulte expliquant ainsi la rareté des méningites néonatales au-delà de cet âge. D'autres auteurs ont suggéré que la disparition des méningites après 3 mois soit liée à la disparition, au-delà de cet âge, des récepteurs à *E. coli* au niveau de la BHM. Des travaux expérimentaux récents ont infirmé cette hypothèse.

Le sérotype capsulaire K1 composé d'acide sialique est considéré comme l'un des facteurs essentiels permettant un tel niveau de bactériémie. À partir de la souche de référence « C5 » de sérotype O18 : K1 : H7, Kim et al. ont obtenu une souche mutante de sérotype O18 : K1 – : H7 et montré qu'il était nécessaire pour cette souche d'infecter les rats nouveau-nés avec un inoculum 100 000 fois supérieur à celui de la souche d'origine pour obtenir une bactériémie similaire. Le rôle essentiel de l'acide sialique dans la résistance à la bactéricidie du sérum serait lié à sa double capacité à inactiver, d'une part, la voie alterne (par activation du facteur H) et, d'autre part, à ne pas stimuler la voie classique du fait de l'absence d'anticorps dirigé vis-à-vis de cette molécule reconnue comme un antigène du soi (l'acide sialique est un des constituants de récepteurs N-CAM de cellules neurales embryonnaires). Le sérotype capsulaire

K1 n'explique cependant pas à lui tout seul les importantes magnitudes de bactériémie enregistrées puisque des modèles expérimentaux ont montré l'incapacité des souches O1 : K1 à provoquer une bactériémie même modeste chez le nouveau-né.

5. Traversée de la barrière hématoméningée (BHM)

Les travaux de Kim et al. suggèrent que la traversée de cette barrière nécessite une étape d'adhésion puis une étape d'invasion des cellules endothéliales des capillaires cérébraux (CENC). L'adhésine S codée par l'opéron *sfa* est le seul facteur décrit à ce jour comme étant impliqué dans l'étape d'adhésion aux CENC. Ce fimbriae se lie spécifiquement aux résidus α-sialyl-2,3-β-Gal de glycoprotéines présentes sur les cellules endothéliales mais également sur d'autres composantes de la BHM (cellules épithéliales, laminine, etc.). En se fixant à la laminine de la membrane basale, l'adhésine S fixerait le plasminogène et, en présence d'activateurs tissulaires, favoriserait une protéolyse locale facilitant la pénétration de la bactérie. Plusieurs facteurs intervenant dans l'étape d'invasion ont été décrits et dont les principales caractéristiques sont données dans le *tableau 1*. La majorité de ces facteurs ont été décrits à partir d'une seule souche de méningite (RS218) considérée comme la souche de référence pour l'étude de la physiopathologie des méningites néonatales. Parmi ces facteurs, il est surprenant d'observer que les gènes spécifiques (présents dans RS218 et absents d'*E. coli* K12) tels qu'*ibeA*, *traJ*, et *cnf1* pour l'étape d'invasion ainsi que *sfa* pour l'étape d'adhésion ne sont présents que dans moins d'un tiers des souches de méningites de notre collection. Ces données suggèrent que d'autres déterminants génétiques spécifiques sont impliqués dans le processus de traversée de la BHM. En effet, des travaux récents ont permis de mettre en évidence trois régions chromosomiques additionnelles de plusieurs dizaines de *kb* présentes chez plus de 80 % des souches de méningites et chez moins de 40 % des souches non pathogènes représentatives du même groupe phylogénétique.

Tableau 1. Caractéristiques des principaux gènes décrits comme impliqués dans l'invasion des cellules endothéliales au cours de la traversée de la BHM.

Gène	Propriétés	Présence dans la souche non pathogène K12	Prévalence au sein de souches de méningite d'après Bingen et al.
OmpA	Porine	Oui	–
ibeA	Invasine	Non	32 %
ibeB	Invasine	Oui	–
ibeC	Invasine	Oui	–
aslA	Arylsulfatase	Oui	–
traJ	Mobilisation plasmidique	Non	20 %
cnf1	*Cytotoxic necrotising factor*	Non	12 %

Enfin, le sérotype capsulaire K1 apparaît comme un facteur essentiel à la traversée des CENC. Celui-ci interviendrait dans la survie intracellulaire, Kim et al. ayant démontré que les mutants O18 : K1 – sont capables de pénétrer à l'intérieur des CENC mais sont tués par ces mêmes cellules selon un mécanisme non encore élucidé avant d'avoir atteint leur pôle basal et d'envahir le LCR.

6. Conclusion

Les souches d'ECM sont caractérisées par une organisation clonale et par l'appartenance en majorité à un groupe phylogénétique de souches hautement virulentes. Les facteurs de pathogénicité contribuant au franchissement des différentes étapes, aboutissant à l'invasion des espaces méningés et permettant de différencier les *E. coli* responsables de méningite des souches commensales de nouveau-nés, sont encore insuffisamment connus. La mise en évidence complète des mécanismes moléculaires favorisant le franchissement de la barrière hématoméningée d'*E. coli* permettra d'élaborer de nouvelles stratégies de prévention.

Pour en savoir plus

Achtman M, Mercer A, Kusecek B, et al. Six widespread bacterial clones among *Escherichia coli* K1 isolates. Infect Immun 1983; 39: 315-35.

Amstey MS, Lewin E, Colaice J. Vaginal colonization with invasive *Escherichia coli* during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 534-5.

Badger JL, Wass CA, Kim KS. Identification of *Escherichia coli* K1 genes contributing to human brain microvascular endothelial cell invasion by differential fluorescence induction. Mol Microbiol 2000; 36: 174-82.

Badger JL, Wass CA, Weissman SJ, Kim KS. Application of signature-tagged mutagenesis for identification of *Escherichia coli* K1 genes that contribute to invasion of human brain microvascular endothelial cells. Infect Immun 2000; 68: 5056-61.

Bingen E, Bonacorsi S, Brahimi N, et al. Virulence patterns of *Escherichia coli* K1 strains associated with neonatal meningitis. J Clin Microbiol 1997; 35: 2981-2.

Bingen E, Cave H, Aujard Y, et al. Molecular analysis of multiply recurrent meningitis due to *Escherichia coli* K1 in an infant. Clin Infect Dis 1993; 16: 82-5.

Bingen E, Denamur E, Brahimi N, et al. Genotyping may provide rapid identification of *Escherichia coli* K1 organisms that cause neonatal meningitis. Clin Infect Dis 1996; 22: 152-6.

Bingen E, Picard B, Brahimi N, et al. Phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains causing neonatal meningitis suggests horizontal gene transfer from a predominant pool of highly virulent B2 group strains. J Infect Dis 1998; 177: 642-50.

Bonacorsi S, Clermont O, Tinsley C, et al. Identification of regions of the *Escherichia coli* chromosome specific for neonatal meningitis-associated strains. Infect Immun 2000; 68: 2096-101.

Dietzman D, Fischer G, Schoenknecht F. Neonatal *Escherichia coli* septicemia-bacterial counts in blood. J Pediatr 1974; 85: 128-30.

Hoffman J, Wass C, Stins M, Kim K. The capsule supports survival but not traversal of *Escherichia coli* K1 across the blood-brain barrier. Infect Immun 1999; 67: 3566-70.

Huang S, Wass C, Fu Q, et al. *Escherichia coli* invasion of brain microvascular endothelial cells in vitro and in vivo: molecular cloning and characterization of invasion gene ibe10. Infect Immun1995; 63: 4470-5.

Kim K, Itabashi H, Gemski P, et al. The K1 capsule is the critical determinant in the development of *Escherichia coli* meningitis in the rat. J Clin Invest 1992; 90: 897-905.

Kim K, Wass C, Cross A. Blood-brain barrier permeability during the development of experimental bacterial meningitis in the rat. Exp Neurol 1997; 145: 253-7.

Lassiter H, Tanner J, Miller R. Inefficient bacteriolysis of *Escherichia coli* by serum from human neonates. J Infect Dis 1992; 165: 290-8.

Lassiter H, Wilson J, Feldhoff R, et al. Supplemental complement component C9 enhances the capacity of neonatal serum to kill multiple isolates of pathogenic *Escherichia coli*. Pediatr Res 1994; 35: 389-96.

Mulder C, Van Alphen L, Zanen H. Neonatal meningitis caused by *Escherichia coli* in The Netherlands. J Infect Dis 1984; 150: 935-40.

Parkkinen J, Korhonen T, Pere A, et al. Binding sites in the rat brain for *Escherichia coli* S fimbriae associated with neonatal meningitis. J Clin Invest 1988; 81: 860-5.

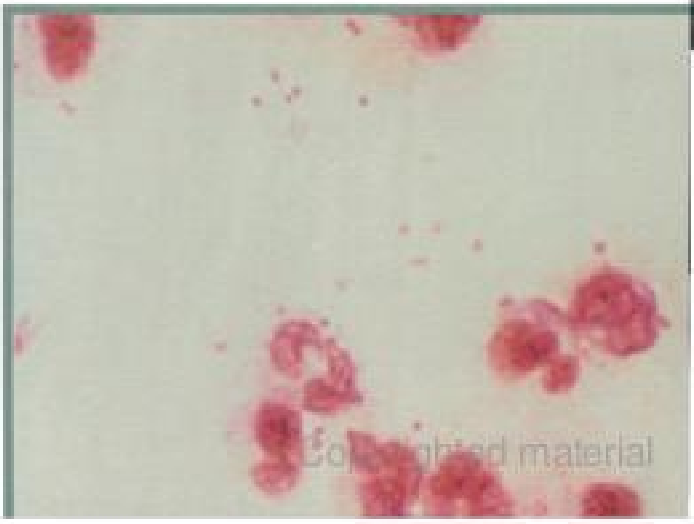
Sarff L, McCracken G, Schiffer M, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* K1 in healthy and diseased newborns. Lancet 1975; 1: 1099-104.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Physiopathologie des méningites cérébrospinales

Xavier Nassif

- Différentes étapes de la dissémination dans le LCR
- Point de rupture de la barrière hématoméningée
- Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien
- Événements tardifs



Neisseria meningitidis, agent de la méningite cérébrospinale, touche essentiellement le jeune enfant puisque, parmi les 500 à 600 cas répertoriés par an en France, deux tiers concernent des enfants de moins de cinq ans. Dix pour cent de ces infections restent mortelles malgré l'antibiothérapie et cela en raison d'une forme clinique rapidement mortelle qui est le purpura fulminans. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, les infections méningococciques sont endémo-épidémiques. En Afrique sahélienne, l'infection méningococcique a une tout autre épidémiologie puisqu'elle survient par grandes épidémies avec une mortalité qui peut atteindre 20 %.

L'habitat naturel de *Neisseria meningitidis* est l'oropharynx de l'homme. Dans certaines circonstances, encore inconnues, *N. meningitidis* peut être responsable de bactériémies au cours desquelles un ensemencement méningé peut se produire. Cela suppose que *N. meningitidis* possède des facteurs spécifiques lui permettant d'envahir les méninges et de créer une inflammation à ce niveau.

1. Différentes étapes de la dissémination dans le LCR

La principale caractéristique de l'infection méningococcique est la capacité de cette bactérie à franchir la barrière hématoméningée (BHM) pour envahir le liquide céphalorachidien *(figure 1)*. *N. meningitidis* est un pathogène dont le mode de contamination se fait par voie orale. La bactérie adhère aux cellules de l'épithélium rhinopharyngé qu'elle colonise. Le plus souvent, cette colonisation résume l'infection méningococcique, le patient est alors dit porteur sain. Les mécanismes qui président à l'établissement de cette colonisation sont absolument inconnus. Dans de rares cas, une dissémination septicémique peut survenir après la phase d'adhésion aux cellules rhinopharyngées, là encore, les raisons de cette translocation sont inconnues.

Les principaux facteurs de virulence participant à l'établissement de cette bactériémie sont la capsule, et le récepteur pour la transferrine humaine qui permet aux bactéries de se procurer le fer nécessaire à leur croissance. C'est au cours de cette phase bactériémique que *N. meningitidis* va rompre la BHM pour ensemencer l'espace sous-arachnoïdien. Les méningococcémies se distinguent ainsi des autres infections dues à des bactéries à multiplication extracellulaire par la fréquence des localisations méningées. La compréhension de la pathogénie de l'infection méningococcique nécessite d'identifier : 1) les mécanismes responsables du franchissement de BHM ; 2) les facteurs impliqués dans l'afflux leucocytaire une fois la bactérie dans le liquide céphalorachidien (LCR).

2. Point de rupture de la barrière hématoméningée

La différence de composition du LCR d'une part et du sang d'autre part reflète l'imperméabilité des structures biologiques séparant ces compartiments. Le LCR est sécrété par les plexus choroïdes puis se distribue par les trous de Magendie et de Luschka à la région sous-arachnoïdienne via les ventricules. En fait la barrière hématoméningée n'est qu'un des éléments de la barrière hémato-encéphalique (BHE), qui est composée de trois structures histologiques : l'endo-

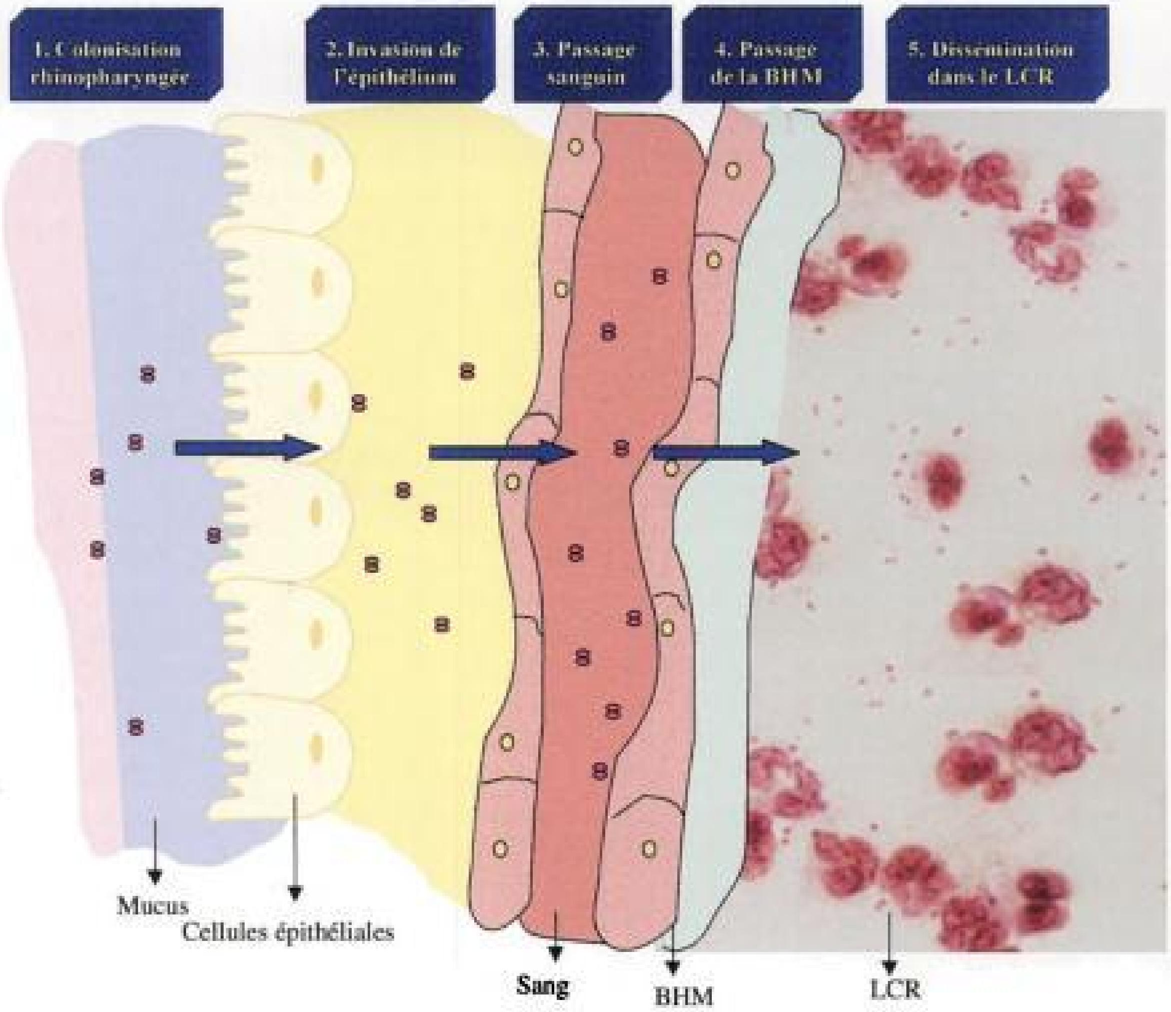

1. Colonisation rhinopharyngée
2. Invasion de l'épithélium
3. Passage sanguin
4. Passage de la BHM
5. Dissémination dans le LCR
Mucus
Cellules épithéliales
Sang
BHM
LCR

Figure 1. Étapes précédant la dissémination méningée de *N. meningitidis.*

thélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes. Ces deux derniers éléments forment la barrière hématoméningée. L'endothélium des capillaires cérébraux est très sensiblement différent de celui qui tapisse les autres vaisseaux de l'organisme. Il est caractérisé par l'existence de jonctions serrées (zona occludens) entre les cellules endothéliales. Ces cellules endothéliales sont de surcroît pauvres en vésicules de pinocytose, caractéristique qui témoigne de la faible activité de transcytose de ces cellules. La surface externe des vaisseaux est tapissée de cellules musculaires lisses (péricytes), puis d'astrocytes. Les péricytes ont un rôle d'inhibition de la prolifération endothéliale et les astrocytes sécrètent une ou des substances indispensables à la formation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales. En dehors des molécules lipophiles qui peuvent traverser relativement facilement les membranes cellulaires, les seules molécules susceptibles de franchir cette barrière sont celles qui possèdent un système de transport spécifique. Les plexus choroïdes, situés au niveau des premier et deuxième ventricules, constituent un élément important de la barrière hématoméningée. Ils sont formés d'un épithélium sécrétant à pôle basolatéral vasculaire reposant sur une membrane basale et accompagné d'un endothélium fenêtré qui, à la différence du reste du parenchyme cérébral, est de type périphérique. À ce niveau la structure responsable de la barrière hématoencéphalique est l'épithélium choroïdal.

Deux voies de passage du sang vers le LCR sont donc possibles pour une bactérie pathogène. La première correspond à un franchissement direct de l'endothélium des capillaires méningés, la deuxième à un franchissement au niveau des plexus choroïdes. Des données obtenues directement à partir du cerveau d'un enfant décédé d'un purpura fulminans ont montré que la bactérie était adhérente non seulement aux capillaires des plexus choroïdes, mais aussi aux capillaires méningés. Il semble donc que les deux voies de passages dans le LCR puissent être utilisées du moins par le méningocoque.

La spécificité du franchissement méningé par *N. meningitidis* suppose la production de facteurs spécifiques lui permettant d'interagir et de franchir les barrières cellulaires qui composent la barrière hématoméningée. Là encore la bactérie a le choix entre utiliser la voie paracellulaire, et dans ce cas disjoindre les jonctions serrées, et utiliser la voie transcellulaire, et alors envahir les cellules et être sécrétées au pôle basolatéral. Pour étudier ce point, un modèle de cellules épithéliales humaines formant in vitro des jonctions cellulaires serrées aboutissant à une résistivité proche de celle observée avec les cellules endothéliales cérébrales in vivo a été utilisé, et cela du fait de l'absence de lignée de cellules endothéliales cérébrales capables de former des jonctions serrées. Ce modèle a permis de démontrer que le méningococque traverse une monocouche de cellules formant des jonctions serrées de façon transcellulaire et respecte les jonctions intercellulaires. L'emploi de différents mutants et variants dans ce modèle a confirmé le rôle des pili dans ce processus de transcytose. Il s'agit d'éléments filamenteux qui entourent la bactérie. Les pili de *N. meningitidis* sont constitués de la répétition d'une sous-unité protéique appelée piline (17–22 kDa). Ces pili permettent la phase initiale d'adhésion. Une molécule de 110 000 Da dénommée PilC1 et localisée dans les pili porte un site de reconnaissance cellulaire spécifique des cellules humaines. Mais suite à cette phase d'adhérence « médiée » par les pili, il a été possible d'individualiser une étape d'adhésion intime non « médiée » par les pili et qui permet la transcytose. Les attributs bactériens qui sont responsables pour une grande part de la spécificité du franchissement de la BHE par *N. meningitidis* restent encore méconnus.

3. Inflammation de l'espace sous-arachnoïdien

Une fois la bactérie pénétrée dans le LCR, peu de choses sont capables d'empêcher son développement. En effet, les éléments responsables de la bactéricidie sérique (complément et immunoglobulines) y font défaut. La compréhension de l'ensemble des mécanismes qui se succèdent une fois la bactérie dans le LCR résulte d'études utilisant des modèles expérimentaux de méningite. Ces modèles sont réalisés chez le lapin et le rat par injection directe de bactéries dans la cisterna magna. Cette voie contourne l'étape de franchissement de la barrière hématoméningée.

L'événement essentiel qui fait suite à la pénétration des bactéries dans le LCR et qui conditionne l'ensemble de la cascade physiopathologique est la production de cytokines. Des dosages dans le LCR d'animaux injectés par voie intracisternale avec du lipopolysaccharide (LPS) ont montré, 1 à 3 h après l'injection, une production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), d'interleukine 1 (IL1) et d'interleukine 6 (IL6). Cette production précède l'apparition de l'exsudat inflammatoire. L'injection intracisternale de TNF et d'IL1 est suivie d'une inflammation de l'espace sous-arachnoïdien. Il est important de souligner que le TNF et l'IL1 sont synergiques dans cet effet. L'ensemble de ces constatations expérimentales supporte l'hypothèse que la production de ces cytokines dans le LCR soit un prérequis au déclenchement de la méningite. Cette production de cytokines a lieu in situ et est indépendante de toute production systémique. En effet, il n'existe pas de franchissement possible de ces médiateurs au travers de la barrière hématoméningée et les deux compartiments, sang et LCR, sont complètement indépendants au regard de la production de cytokines. L'origine de cette production ne peut venir que de cellules ayant une activité macrophagique au sein des méninges.

La première conséquence de la libération de cytokines va être de participer au recrutement des polynucléaires dans le LCR. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales. La compréhension des mécanismes en cause dans ces interactions résulte de constatations initialement faites sur des cultures de cellules endothéliales. Ainsi, dans des conditions basales, les polynucléaires ne sont pas capables d'interagir avec ces cellules endothéliales. En revanche, cette monocouche peut être stimulée par le TNF, l'IL1 ou même le LPS pour permettre aux polynucléaires d'adhérer à leur surface et de la traverser. Des molécules appartenant à la famille des immunoglobulines, des intégrines et des sélectines sont impliquées dans ce processus.

Les sélectines sont des lectines présentant une région N-terminale qui possède des homologies avec les lectines calcium-dépendantes. Les sélectines reconnaissent un ligand qui est un sucre sialylé. Le rôle de ces sélectines est de permettre sur un épithélium activé la phase intitiale d'adhésion lâche entre polynucléaires et cellules endothéliales. Cette phase d'adhésion s'accompagne du roulement (*rolling*) des polynucléaires sur la surface de l'endothélium.

Les intégrines sont des molécules dimériques composées de deux chaînes polypeptidiques α et β. Les intégrines comportant une chaîne $\beta 2$ (qui correspond à l'antigène CD18) sont localisées sur les polynucléaires et jouent un rôle capital dans les interactions polynucléaires–cellules endothéliales. Il s'agit des antigènes Mac1 (ou CR3 ou CD11b/CD18) et LFA1 (ou CD11a/CD18). Le ligand de ces molécules sur les cellules endothéliales est ICAM1 pour Mac1 et ICAM1 et 2 pour LFA1. L'adhésion de ces intégrines sur leur ligand requiert une activation préalable secondaire à une exposition à certains facteurs chémotactiques. Dans ce cas, l'un des principaux facteurs chémotactiques est l'interleukine 8 (IL8) produit par les cellules endothéliales sous l'influence de l'IL1. Cette activation des polynucléaires par l'IL8 aura aussi pour conséquence de détacher la L-sélectine des polynucléaires. Cela associé à une augmentation de l'adhésivité des intégrines LFA1 et Mac1 interrompra le roulement des polynucléaires et permettra une adhésion plus étroite entre ces cellules et l'endothélium.

Les membres de la famille des immunoglobulines comportent un domaine de 90 à 100 acides aminés semblable à celui trouvé chez les immunoglobulines. Les composés de cette famille, qui jouent un rôle important dans l'extravasation des polynucléaires vers les tissus infectés, sont ICAM1, ICAM2 et PECAM-1.

ICAM2 est exprimée de façon constitutive alors que ICAM1 est induite en 5 à 24 h sur la surface d'endothélium activé par le TNF et/ou l'IL1 et/ou le LPS. PECAM-1 est située sur les cellules endothéliales au niveau de jonctions intercellulaires où elle est responsable d'une interaction de type homotypique. Néanmoins elle est capable d'interagir avec d'autres ligands inconnus selon un mode hétérotypique. Cette seconde interaction joue un rôle capital dans le franchissement de la monocouche de cellules endothéliales par les polynucléaires.

L'ensemble de ces données permet une modélisation en trois étapes des mécanismes qui aboutissent à l'extravasation des polynucléaires dans les tissus infectés. La première est sous la dépendance des seules sélectines qui interagissent avec leur ligand respectif. Ce processus s'accompagne d'un roulement des cellules sur l'endothélium. Une activation de l'endothélium est un préalable indispensable à l'expression de ces molécules d'adhésion. La deuxième étape a pour but de stimuler les polynucléaires. Cela se traduit essentiellement par une augmentation de l'adhésivité des intégrines de type β2. Cette activation est le fait non seulement de l'augmentation du nombre de ces molécules à la surface des polynucléaires mais aussi du démasquage du site de fixation. Une autre conséquence de cette activation des polynucléaires est le « décrochage » de la L-sélectine de la surface des leucocytes. L'ensemble de ces événements est sous la dépendance de facteurs chimiotactiques et essentiellement de l'IL8 produite par l'endothélium activé. La troisième phase résulte de l'interaction intégrines–ICAM1. Cette interaction aboutit à l'arrêt du roulement des polynucléaires qui interagissent alors étroitement avec l'endothélium. Cela va alors permettre la diapédèse leucocytaire. À ce niveau, PECAM-1 a un rôle important puisqu'in vitro des anticorps neutralisant anti-PECAM-1 inhibent la migration leucocytaire sans empêcher l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.

La deuxième grande conséquence de la production de cytokines est une diminution de l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique. Anatomiquement les lésions responsables de l'altération de cette barrière siègent au niveau des capillaires cérébraux eux-mêmes et correspondent en fait à un relâchement des jonctions serrées.

4. Événements tardifs

L'ensemble des événements qui vont survenir ultérieurement au cours d'une méningite bactérienne résultera de l'afflux des polynucléaires d'une part et de l'altération de la barrière hémato-encéphalique d'autre part. Ainsi l'œdème cérébral qui se constitue progressivement au cours des méningites bactériennes est mixte, vasogénique dû à l'augmentation de perméabilité de la barrière, et interstitiel dû à une diminution de la résorption du LCR au niveau des villosités arachnoïdiennes. La conséquence de cet œdème cérébral est une hypertension intracrânienne qui rend compte d'une bonne partie de la symptomatologie des méningites. De même, l'inflammation méningée peut aboutir à de profondes altérations vasculaires sur les vaisseaux méningés. Cette vascularite s'accompagne de thromboses qui, avec l'hypertension intracrânienne, participent à l'anoxie cérébrale et à de profondes altérations du débit sanguin cérébral.

La possibilité de développer de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement des méningites aiguës bactériennes justifie la poursuite d'études visant à mieux comprendre les bases physiopathologiques du déclenchement de l'inflammation méningée. De surcroît, une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la spécificité de ces bactéries pour les méninges permettra sans doute de mieux aborder les problèmes du franchissement de la barrière hématoméningée, voire de développer de nouveaux composés ayant un fort tropisme pour ce compartiment.

Pour en savoir plus

Nassif X, Pujol C, Tinsley C, et al. What do we know about the entry of *Neisseria meningtidis* into the meninges? Bull Inst Pasteur 1997; 95: 219-35.

Nassif X, Pujol C, Morand P, Eugène E. Interactions of pathogenic *Neisseria* with host cells. Is it possible to assemble the puzzle? Mol Microbiol 1999; 32: 1124-32.

Tuomanen E. Entry of pathogens into the central nervous system. FEMS Microbial Rev 1996; 18: 289-99.

Méningites bactériennes. Expertise collective de l'Inserm. Paris: Inserm; 1996. (Les Éditions de l'Inserm, 101, rue de Tolbiac, 75015 Paris)

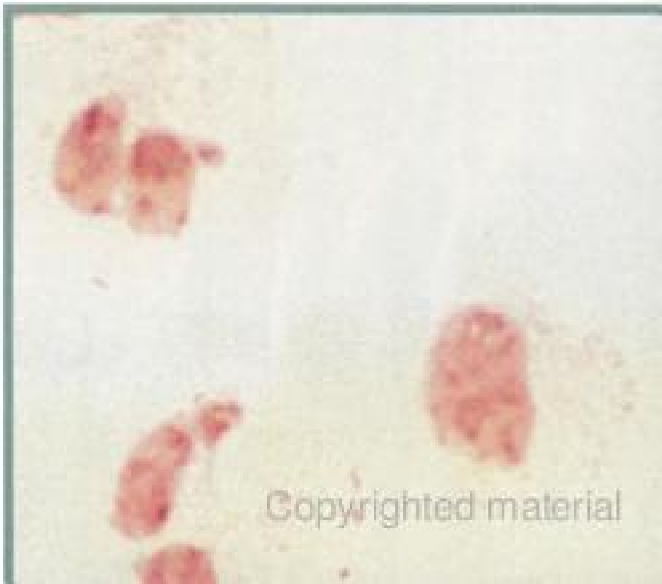
Zhang J, Tuomanen E. Molecular and cellular mechanisms for microbial entry into the CNS. J Neurovirol 1999; 5: 591-603.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Physiopathologie des méningites à *Haemophilus influenzae* sérotype b

Henri Dabernat

- Facteurs de virulence
- Épidémiologie moléculaire
- Physiopathologie des méningites



Haemophilus influenzae appartient à la flore commensale des muqueuses des voies respiratoires supérieures et de la cavité buccale de l'enfant et de l'adulte. La colonisation se fait très tôt après la naissance et plus de 80 % des enfants sont colonisés à l'âge de 5 ans.

Chez l'enfant, *H. influenzae* est fréquemment responsable d'infections généralement localisées à la sphère ORL, qui peuvent parfois se compliquer de bactériémies et de localisations méningées ou articulaires.

H. influenzae appartient au genre *Haemophilus* dans la famille des Pasteurellaceae aux côtés des genres *Actinobacillus* et *Pasteurella*.

Le genre *Haemophilus* contient plusieurs espèces se caractérisant par différentes exigences en facteurs de croissance, par les conditions de culture (*H. para influenzae, H. aphrophilus*) ou par leur pouvoir pathogène (*H. ducreyi*).

H. influenzae est un bacille à Gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, immobile, parfois capsulé. La forme coccobacillaire est habituelle, mais il faut souligner un certain polymorphisme avec l'existence d'éléments allongés, bacillaires, qu'il n'est pas rare de rencontrer à l'examen du LCR.

1. Facteurs de virulence

Comme de nombreuses espèces bactériennes, *H. influenzae* possède sous forme d'éléments figurés (capsule, pili, constituants de la paroi et membranaires) ou de produits solubles (enzymes) de nombreux facteurs de virulence intervenant dans le pouvoir pathogène et les manifestations cliniques.

Il faut d'emblée souligner l'existence de deux grands groupes de souches de *H. influenzae* (bactérie à deux visages), les souches non capsulées et les souches capsulées, phylogénétiquement indépendantes.

1.1. La capsule bactérienne

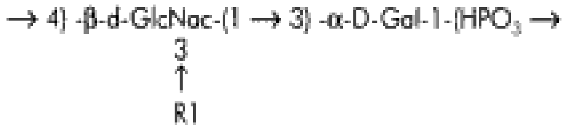
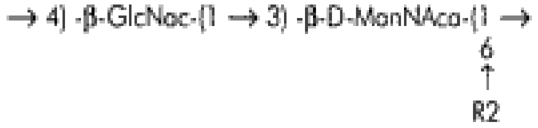
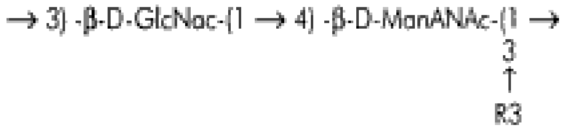
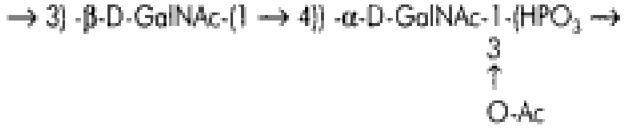
Après la description initiale de M. Pittman en 1931, six types capsulaires (a, b, c, d, e et f) ont été définis chez *H. influenzae*. De nature polysaccharique, chaque type se distingue par sa structure chimique et sa caractéristique antigénique. Les polysaccharides a, b, c et f sont des acides teichoïques avec différents sucres constituants: glucose, ribose, ribitol, galactose, acide mannuronique. Les polysaccharides d et e ne contiennent pas de phosphate *(tableau 1)*.

Le polysaccharide du type b est un polymère de polyribosyl ribitol phosphate ou PRP, antigénique, considéré comme étant le support essentiel de la virulence; il est utilisé sous forme purifiée et conjugué comme vaccin anti-*H. influenzae* de type b (PRP conjugué, anti-Hib).

La synthèse de la capsule est sous la dépendance du locus *cap*, fragment de 18 kb, constitué de trois régions, la région centrale assurant la spécificité de type capsulaire et une région contenant le système *bex* de transport.

Pour les souches de type b, le locus *cap* se présente in vitro sous forme de deux sous-unités de 18 kb en tandem, une des copies ayant la particularité de présenter une délétion à une extrémité (région IS 1016 – bex A). In vivo, le locus *cap* est sous forme de multicopies et la quantité de capsule produite est dépendante du nombre de copies. Chez certains mutants déficients en capsule, appelés b^-, il y a production mais pas de mobilisation des constituants de la capsule.

Tableau 1. Structure et composition chimique des polysaccharides capsulaires de *H. influenzae*.

type a	$\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glc-}(1 \rightarrow 4)\text{-D-ribitol-5-}(HPO_3 \rightarrow$
type b	$\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-Ribf-}(1 \rightarrow 1)\text{-D-ribitol-5-}(HPO_3 \rightarrow$
type c	 $\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-d-}\underset{\substack{3\\ \uparrow\\ R1}}{\text{GlcNac}}\text{-}(1 \rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-D-Gal-1-}(HPO_3 \rightarrow$
type d	 $\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-GlcNac-}(1 \rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-ManNAca-}\underset{\substack{6\\ \uparrow\\ R2}}{(1} \rightarrow$
type e	$\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-GlcNac-}(1 \rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-ManANAc-}(1 \rightarrow$
type e′	 $\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-GlcNac-}(1 \rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-ManANAc-}\underset{\substack{3\\ \uparrow\\ R3}}{(1} \rightarrow$
type f	 $\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-GalNAc-}(1 \rightarrow 4))\text{-}\alpha\text{-D-}\underset{\substack{3\\ \uparrow\\ O\text{-}Ac}}{\text{GalNAc}}\text{-1-}(HPO_3 \rightarrow$

R1 : H ou O-Ac. R2 : L-sérine, L-thréonine ou L-alanine. R3 : β-D-fructose. Glc : glucose ; Ribf : ribofuranose ; GlcNAc : N-acétyl-glucose ; Gal : galactose ; ManNAcA : ac. 2-acétamido-2-desoxy mannosyl-uronique ; ManANAc : ac. 2-acétamido-2-desoxymannuronique ; GalNAc : N-acétyl-galactose ; O-Ac : O-acétyl.

Les souches de types a, c et d ne possèdent qu'une copie du locus *cap*. Les souches non typables ne possèdent pas de locus *cap* et ne sont pas dérivées des souches capsulées.

La capsule représente le principal facteur de virulence chez *H. influenzae*. La capsule de type b assure une virulence supérieure à celle des autres types, supériorité démontrée chez l'animal en utilisant des souches isogéniques transformées avec l'ADN codant pour les différents types capsulaires. Le type b est plus virulent que le type a, étant eux-mêmes plus virulents que les autres types capsulaires. Cela se traduit par une très nette prédominance du type b sur tous les autres types, le type a occupant dans les relevés les plus anciens une lointaine seconde place que lui disputent maintenant les types e et f.

1.2. Autres facteurs de virulence

D'autres facteurs de virulence peuvent intervenir, communs aux souches non capsulées et aux souches capsulées dont le type b.

Toutes les souches de *H. influenzae* peuvent produire une protéase hydrolysant les IgA1. Le rôle des IgA1 protéases n'est pas clairement démontré, mais une telle enzyme est aussi produite par d'autres bactéries responsables de méningites primitives, le méningocoque et le pneumocoque.

Des constituants pariétaux ou membranaires, le lipopolysaccharide (chez *H. influenzae*, lipo-oligosaccharide ou LOS en raison de chaînes latérales glucidiques courtes) et les protéines P2 et P5 occupent une place non négligeable.

Plusieurs facteurs d'adhésion ont été décrits chez *H. influenzae* jouant un rôle dans la colonisation des muqueuses mais intervenant de façon limitée dans l'étape d'invasion. Les pili (ou fimbriae) sont de nature protéique, antigéniques, responsables de l'adhésion aux cellules épithéliales et provoquant l'agglutination de globules rouges humains (antigène Anton) après reconnaissance de récepteurs gangliosidiques. D'autres substances protéiques, adhésines de haut poids moléculaire, ont un tropisme particulier pour les cellules oropharyngées (protéine HMW1) (les adhésines HMW2 ayant un tropisme pour les cellules du tractus génital).

Si la capsule constitue le facteur de virulence essentiel par son action inhibitrice sur la phagocytose et par la résistance à la lyse en présence du complément, les autres facteurs de virulence jouent un rôle secondaire complémentaire qui justifie l'intérêt de l'étude du pouvoir protecteur des anticorps spécifiques dirigés contre eux pour une éventuelle utilisation vaccinale.

2. Épidémiologie moléculaire de *H. influenzae*

L'épidémiologie moléculaire des infections à *H. influenzae* a été étudiée en détail à l'aide de méthodes génotypiques et phénotypiques. L'intérêt a surtout concerné les souches capsulées et en particulier les souches de type b en raison de leur particulière fréquence dans les manifestations invasives et l'importance d'une connaissance approfondie avant la vaccination.

Avec différentes méthodes, au-delà du sérotype, ont été déterminés le biotype, les sous-types définis par le profil électrophorétique des protéines de membrane externe (OMP), les types de LOS et d'IgA1 protéase, les types électrophorétiques (ET) reposant sur la diversité de mobilité électrophorétique d'enzymes métaboliques, le polymorphisme des brins d'ADN après restriction (gènes codant pour la capsule polysaccharidique) et le ribotype.

Les souches capsulées font partie d'une population de structure clonale distribuée en deux divisions phylogénétiques primaires. Les souches non capsulées, à l'exception des souches isolées de conjonctivite et des muqueuses génitales, ne sont pas clonales. La combinaison de différents marqueurs confirme la structure clonale. Les souches capsulées appartiennent à un nombre limité d'ET. Le type a est dans la même division que la majorité des souches de type b (les plus virulentes). Les types c, e et f n'ont pas de relations génétiques avec les souches d'autres sérotypes. Les souches de type d sont en partie liées aux souches de types a et b. Dans le type b, neuf clones sont responsables de manifestations invasives à l'échelon mondial (81 % de toutes les souches de type b). Ces différents clones ne sont pas significativement associés à un syndrome clinique. Parmi ces neuf clones, trois ont une très large distribution. Pour chaque région (pays, continent), un ou deux clones sont plus communs.

La distribution géographique actuelle des clones résulte de l'implantation d'un clone ancien dans une population donnée et de la diversité résultant des échanges réalisés lors des migrations et des passages de populations, chaque population ayant son propre réservoir stable de souches de type b. Un isolement géographique relatif favorise la formation d'une niche et préserve une implantation pouvant être située dans les temps historiques.

Il existe donc, dans la population clonale, une diversité génétique et géographique à rapprocher de celle observée chez le méningocoque.

Après la généralisation de la vaccination, la protection conférée est indépendante de la nature du clone, il est simplement noté une différence de vitesse dans la disparition de certains clones sans modifier l'efficacité de la vaccination. Des études à plus long terme seront nécessaires pour évaluer l'évolution des populations bactériennes.

3. Physiopathologie de la méningite à *H. influenzae*

La survenue d'une méningite primitive est l'aboutissement d'une succession d'événements complexes conditionnés par les interactions hôte–bactéries. Pour *H. influenzae*, la méningite (ainsi que les autres manifestations invasives) résulte d'un processus invasif lié à une dissémination hématogène initiée au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures.

Un modèle animal développé chez le rat nouveau-né (seul modèle possible) et l'utilisation de différentes souches mutantes ou transformées ont permis d'expliquer la physiopathologie des méningites à *H. influenzae*. Une souche est invasive (capsulée ou non) lorsqu'elle est capable de parcourir et de franchir une série d'étapes et d'obstacles successifs. Le type b, responsable habituel mais non exclusif des manifestations invasives possède au plus haut niveau cette capacité.

Les interactions successives entre *H. influenzae* de type b et l'organisme humain comprennent la colonisation de la muqueuse des voies respiratoires supérieures, la translocation au travers des cellules épithéliales et endothéliales, l'entrée dans la circulation sanguine avec multiplication et dissémination sanguine, l'entrée dans le liquide céphalorachidien et l'infection locale. Le succès de la bactérie à l'une de ces étapes ne conditionne pas le succès à l'étape suivante. Les différentes étapes sont présentées dans la *figure 1*.

H. influenzae colonise facilement les muqueuses des voies respiratoires, le plus souvent par des souches non capsulées. La capsule ne facilite pas cette colonisation. Le LPS facilite la persistance de *H. influenzae* sur la muqueuse nasopharyngée. Des composants bactériens comme le LPS et des facteurs de bas poids moléculaire (glycopeptide) altèrent la fonction ciliaire et provoquent des dommages à l'épithélium respiratoire. L'intensité de la colonisation de la muqueuse respiratoire conditionne cette étape. L'altération de la muqueuse respiratoire va faciliter et favoriser la translocation. Des éléments bactériens superficiels, fimbriae ou non figurés, favorisent l'adhésion et la translocation sans jouer un rôle évident dans l'invasion.

La translocation se produit au niveau des brèches créées dans la muqueuse. La bactérie atteint la circulation sanguine après endocytose par les cellules endothéliales et translocation au travers de ces mêmes cellules.

La supériorité du type b ne se manifeste pas à ce stade et la présence d'une capsule ne semble pas faciliter la translocation. L'intensité de la colonisation con-

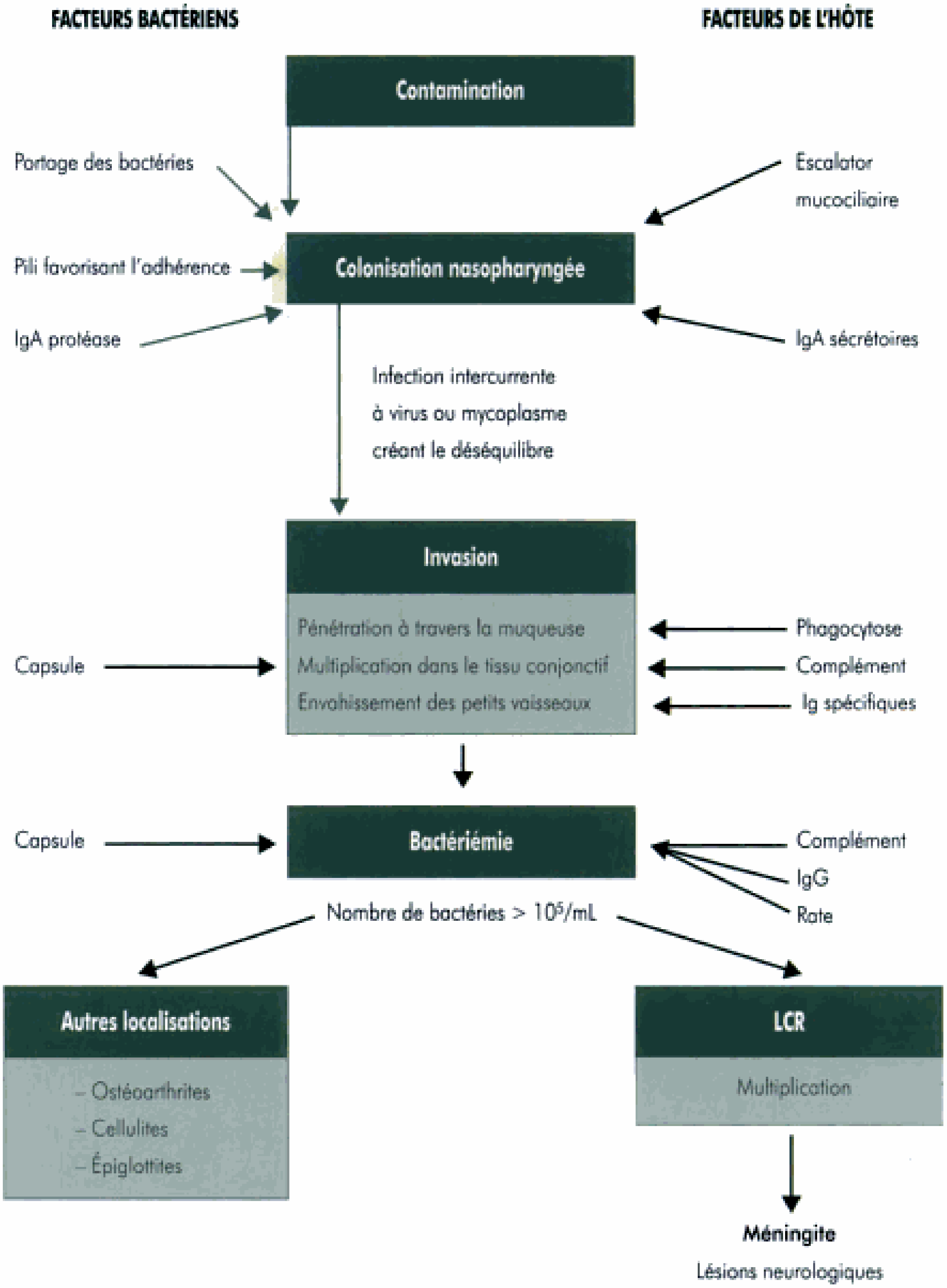

FACTEURS BACTÉRIENS
FACTEURS DE L'HÔTE
Contamination
Portage des bactéries
Escalator mucociliaire
Pili favorisant l'adhérence
Colonisation nasopharyngée
IgA protéase
IgA sécrétoires
Infection intercurrente
à virus ou mycoplasme
créant le déséquilibre
Invasion
Pénétration à travers la muqueuse
Multiplication dans le tissu conjonctif
Envahissement des petits vaisseaux
Capsule
Phagocytose
Complément
Ig spécifiques
Capsule
Bactériémie
Complément
IgG
Rate
Nombre de bactéries > 10⁵/mL
Autres localisations
– Ostéoarthrites
– Cellulites
– Épiglottites
LCR
Multiplication
Méningite
Lésions neurologiques

Figure 1. Physiopathologie des méningites à *Haemophilus influenzae*.

ditionne de nouveau le passage à l'étape suivante. La protection conférée par la vaccination au niveau de la colonisation fait intervenir d'une part la réduction du nombre des porteurs, la protection induite chez les non-vaccinés par la rareté du type b (immunité de troupeau) et d'autre part la diminution de l'intensité du portage chez les porteurs vaccinés.

Au niveau sanguin, la présence de la capsule conditionne la survie de la bactérie. Le type b est capable de résister aux mécanismes de clairance intravasculaire avec une efficacité supérieure à celle de tous les autres types capsulaires et à celle des souches non capsulées. La bactériémie semble résulter de la survie et de la prolifération d'un nombre limité de bactéries initiales dont la multiplication s'effectue en intravasculaire en échappant aux mécanismes de défense de l'hôte. L'intensité et la durée de la bactériémie conditionnent l'étape suivante d'invasion du système nerveux et des autres localisations. Au-delà d'une quantité de bactéries dans le sang ($> 10^6$ bactéries/mL) la traversée au niveau des plexus choroïdes devient possible, permettant à la bactérie l'entrée dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Les lésions au niveau de la barrière hématoméningée, des méninges et du tissu nerveux ne sont pas le fait de la capsule elle-même. Elles résultent de l'interaction du LPS et de constituants de la paroi (peptidoglycane) de façon séparée mais coopérative dans le processus inflammatoire en induisant respectivement une augmentation de la migration et de la production de cytokines par les leucocytes et une activation des cellules endothéliales avec libération de cytokines, de facteurs tissulaires (de coagulation) et séparation des cellules de l'endothélium. Sont alors instaurées les lésions de la barrière hématoméningée. L'intensité des manifestations cliniques et l'intensité des lésions sont corrélées avec l'intensité de l'infection du LCR qui sera un élément important du pronostic et de l'évolution.

L'évolution de la bactériémie, étape décisive avant la méningite, est directement liée à l'intervention des anticorps circulants spécifiques des antigènes de capsule, principalement du type b.

4. Conclusion

En conclusion, la pathogénie de *H. influenzae* est essentiellement associée au sérotype b. La faible participation des autres types capsulaires et des souches non capsulées dans les manifestations invasives demeure en partie inexpliquée. Les premières descriptions concernent des cas de méningites provoquées par des souches de type a. Plus récemment a été signalé le rôle joué par les types e et f. Ces cas, ainsi que ceux provoqués par des souches non capsulées, surviennent le plus souvent dans des conditions particulières : nouveau-nés, adultes âgés, sujets immunodéprimés, infection des voies respiratoires supérieures. Aucune recherche particulière, par exemple celle d'anticorps spécifiques, ne semble avoir été entreprise de façon systématique, mais la rareté des cas semble correspondre à la moindre virulence des autres sérotypes et à une relative immunité chez l'adulte et l'enfant.

Pour en savoir plus

Beaufils F, Bingen E, Aujard Y. Infections à *Haemophilus* en pédiatrie. Séminaires Robert Debré. Paris : Arnette ; 1991.

Daum RS, Van Alphen L. Epidemiology, pathogenesis, and prevention of *Haemophilus influenzae* disease. J Infect Dis 1992 ; 165 (suppl 1) : S1-S206.

Fleischmann RD, Adams MD, White O, et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. Science 1995 ; 269 : 496-512.

Foxwell AR, Kyd JM, Cripps AW. Nontypeable *Haemophilus influenzae* : pathogenesis and prevention. Microbiol Mol Biol Rev 1998 ; 62 : 294-308.

Groupe ECRIR. Infections à *Haemophilus influenzae*. Paris : Flammarion ; 2000.

Jordens JZ, Slack MPE. *Haemophilus influenzae* : then and now. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 ; 14 : 935-48.

Moxon ER, Kroll JS. The role of bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. Curr Top Microbiol Immunol 1990 ; 150 : 65-86.

Musser JM, Kroll J, Granoff DM, et al. Global genetic structure and molecular epidemiology of encapsulated *Haemophilus influenzae*. Rev Infect Dis 1990 ; 12 : 75-111.

Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. J Exp Med 1931 ; 53 : 471-92.

Sell SHW, Karzon DT. *Haemophilus influenzae*. Nashville (TE) : Vanderbilt University Press ; 1973.

Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Lerner PI, et al. *Haemophilus influenzae* meningitis : the spectrum of disease in adults. Medicine 1982 ; 61 : 74-85.

Turk DC, May JR. *Haemophilus influenzae* : Its clinical importance. Londres : English Universities Press ; 1967.

Ward JI. Invasive infections due to *Haemophilus influenzae* serotype f (Hif). Is Hif an emerging pathogen? Clin Infect Dis 1996 ; 22 : 1077-8.

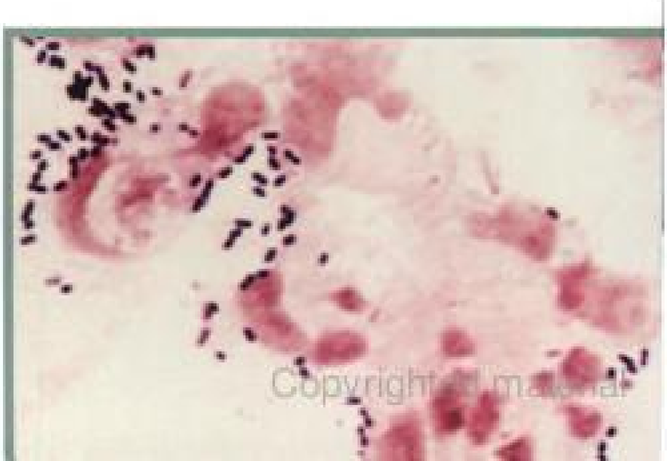
Williams JD, Burnie J. Bacterial meningitis. Londres : Academic Press ; 1987.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant

Patricia Mariani-Kurkdjian, Édouard Bingen

- Incidence des méningites bactériennes
- Aspects épidémiologiques
- Sensibilité aux antibiotiques



Copyright material

Les méningites de l'enfant représentent une cause majeure de morbidité et de létalité dans le monde, et cela en dépit des progrès de leur prise en charge. Les méningites peuvent être d'origine virale (elles sont alors généralement bénignes) ou d'origine bactérienne. Le nombre de cas de méningites bactériennes survenant chaque année dans le monde est estimé à un million occasionnant plus de 200 000 décès. Plus de deux tiers des méningites bactériennes surviennent avant l'âge de cinq ans. L'étiologie bactérienne des méningites est variable selon l'âge *(tableau 1)*. Chez le nouveau-né et jusqu'à 3 mois, les bactéries retrouvées sont le streptocoque du groupe B, *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes*. Chez l'enfant de plus de trois mois, trois bactéries prédominaient en France dans les méningites de l'enfant : *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*. Le vaccin anti-*H. influenzae* b a modifié ces données épidémiologiques puisque depuis 1992 on assiste à une très forte diminution de l'incidence des méningites à *H. influenzae* b. Après 3 ans, les deux germes les plus fréquemment rencontrés sont *N. meningitidis* et *S. pneumoniae*.

La connaissance des données épidémiologiques et du pronostic (létalité et complications) conditionnent le choix de l'antibiothérapie présomptive de première intention, la durée et la surveillance du traitement, et constitue le support aux stratégies de préventions spécifiques telles que les vaccinations. Parallèlement à la quasi-disparition des méningites à *H. influenzae* b, l'augmentation de la résistance de *S. pneumoniae* et l'émergence de la résistance de *N. meningitidis* aux β-lactamines ont modifié les stratégies thérapeutiques.

1. Incidence des méningites bactériennes

Les méningites bactériennes ont une incidence variable selon les pays, les conditions socioéconomiques et les structures sanitaires.

Dans les pays industrialisés, le taux moyen d'incidence est de 2,5 à 10/100 000 habitants. Jusqu'en 1992, en France, l'incidence des méningites dues aux trois principaux germes était sensiblement la même se situant au environ de 0,9/100 000. Depuis 1992, l'introduction du vaccin anti-*H. influenzae* b, a entraîné une diminution importante de l'incidence des méningites et des autres formes sévères à *H. influenzae*. L'incidence des méningites à *N. meningitidis* est

Tableau 1. Fréquence relative (%) des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge en France. D'après Epibac, 1997 (estimation au 01/12/1998) Institut national de veille sanitaire (InVS).

	< 2 mois	2-11 mois	1-2 ans	3-14 ans	15-24 ans	25-39 ans	40-64 ans	> 64 ans	Total
H. influenzae	2	6	5	4	2	6	7	6	5
N. meningitidis	6	24	60	53	79	18	8	4	24
L. monocytogenes	1	0	0	0	0	2	8	18	5
S. pneumoniae	7	60	33	42	14	71	68	67	49
Streptococcus groupe B	84	9	2	1	5	3	9	5	17

Tableau 2. Incidence des méningites pour 100 000 habitants. France métropolitaine, Epibac 1991-1999 (mise à jour au 18/01/2001) InVS.

	Haemophilus influenzae	*Neisseria meningitidis*	*Listeria monocytogenes*	*Streptococcus pneumoniae*	*Streptococcus* groupe B
1991	0,82	0,78	0,30	1,05	0,35
1992	0,91	0,84	0,42	0,90	0,24
1993	0,47	0,70	0,18	0,87	0,26
1994	0,29	0,48	0,13	0,85	0,23
1995	0,15	0,48	0,11	0,93	0,23
1996	0,13	0,49	0,12	0,86	0,21
1997	0,10	0,50	0,09	0,98	0,35
1998	0,08	0,47	0,09	0,95	0,27
1999	0,08	0,56	0,10	0,82	0,19

Tableau 3. Nombre estimé des cas de méningites. France métropolitaine, Epibac 1991-1999 (mise à jour au 18/01/2001) InVS.

	H. influenzae	*N. meningitidis*	*L. monocytogenes*	*S. pneumoniae*	*Streptococcus* groupe B
1991	464	445	173	597	199
1992	521	479	240	517	135
1993	270	404	101	501	150
1994	169	276	76	489	135
1995	87	280	64	538	131
1996	77	283	70	497	122
1997	60	293	55	575	196
1998	49	278	51	559	156
1999	48	327	56	478	113

également en diminution depuis quelques années. L'incidence des méningites à *S. pneumoniae* reste stable *(tableau 2)*. En France, en 1999, l'incidence des méningites était estimée à 1,7/100 000 habitants. *H. influenzae* b, *S. pneumoniae* et *N. meningitidis* représentent plus de 80 % des causes identifiées de méningites bactériennes *(tableau 3)*.

L'Observatoire des méningites bactériennes de l'enfant, mis en place en janvier 2001 par le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et la Société française de pédiatrie, permet une analyse en temps réel de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant. À titre d'exemple, les résultats obtenus le 27 juillet 2001 sont rapportés dans le *tableau 4*.

Dans les pays en voie de développement, le taux d'incidence global peut être estimé à 50/100 000, soit dix fois plus que dans les pays industrialisés.

Tableau 4. Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant (GPIP – SFP – ACTIV). Situation du 01/01/01 au 27/07/01 : 187 méningites.

Bactéries	Nombre de cas	Proportion (%)
S. agalactiae	22	11,7
E. coli	12	6,4
N. meningitidis	93	49,7
Groupe B	45	24
Groupe C	33	17,6
Groupe W135	3	1,6
Autres	12	6,4
S. pneumoniae	51	27,2
H. influenzae b	4	2,1
Autres	5	2,6

La létalité des méningites est stable depuis les années 1960 et se situe aux alentours de 25 %. Le taux de létalité est fonction de l'âge et de la bactérie en cause, oscillant classiquement de 3 à 19 % dans les pays développés. Une létalité plus élevée (37–60 %) a été rapportée dans les pays en développement. Des séquelles, incluant surdité, retard mental et autres séquelles neurologiques sont retrouvées chez la moitié des survivants.

2. *Neisseria meningitidis*

2.1. Aspects épidémiologiques

N. meningitidis est responsable d'environ 500 000 cas de méningite dans le monde et de 50 000 décès. En Afrique, la méningite cérébrospinale à méningocoque sévit sur le mode épidémique, alors qu'en Europe elle sévit sur le mode endémo-épidémique à recrudescence hiverno-printanière.

Le taux d'incidence dans la plupart des pays est de 1 à 5/100 000 habitants ; il peut varier de façon importante, d'une année sur l'autre dans le même pays, avec un taux de mortalité de 7,6 %. En Afrique, entre les périodes d'épidémies, l'incidence est variable et peut être supérieure à 20/100 000 avec un taux de mortalité de 10,2 %.

En France, les méningites à méningocoque et les méningococcémies sont des maladies à déclaration obligatoire (circulaire DGS/PGE/1C du 5 février 1990. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 10 mars 2000). La déclaration est fondée sur l'isolement de *N. meningitidis* d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique, ou sur la présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen direct du LCR ou sur la présence d'antigènes solubles dans le LCR, le sang ou les urines ou sur la présence d'un purpura. En

1998, le taux d'incidence des infections méningococciques était à 0,48/100 000; ce taux est stable depuis 1994, année où il a atteint son niveau le plus bas depuis 1945. En 1999, l'incidence des infections à méningocoques, tous âges confondus, a pu été estimée à 0,97/100 000, soit 412 cas; 342 cas de méningites ont été rapportés, ce qui constituait 83 % des cas d'infections invasives à méningocoque déclarées et dans 50 % des cas les enfants avaient moins de dix ans.

L'épidémiologie de la méningite à méningocoque est fonction des facteurs saisonniers, en particulier dans les pays ayant des saisons marquées. Dans l'hémisphère Nord, une recrudescence est observée en hiver et au printemps, superposable au pic des infections respiratoires bactériennes et virales. Ainsi, en France, les variations saisonnières observées montrent une fréquence accrue entre décembre et mars.

En situation non épidémique, le risque de maladie invasive est plus élevé chez les enfants et diminue avec l'âge. Les sujets jeunes, vivant dans les communautés fermées (pensionnaires, militaires, etc.), sont particulièrement exposés. Les personnes vivants au contact de patients atteint de méningites à méningocoque ont un risque 500 à 800 fois plus élevé de faire une méningococcie que la population générale du même âge. Enfin, les sujets splénectomisés ou atteints de certains déficits immunitaires (déficit en certains facteurs du complément, déficit en properdine ou en certaines sous-classes d'immunoglobulines) ont un risque accru de développer une méningite à méningocoque, impliquant souvent des sérogroupes rares, ou de méningococcie récidivante.

Le taux de létalité en France est stable depuis plusieurs années de l'ordre de 10 %. Il varie de façon significative selon qu'il existe ou non un purpura fulminans associé (33 % versus 3 %). Enfin, des séquelles ont été observées chez 4 % des patients en France.

Les souches de *N. meningitidis* peuvent être caractérisées par un certain nombre de marqueurs épidémiologiques.

– *Les sérogroupes* sont définis par la structure immunochimique des polyosides capsulaires. Il existe treize sérogroupes, mais trois sérogroupes (A, B et C) sont à l'origine de plus de 90 % des cas. Classiquement, leur pouvoir épidémiogène et leur répartition géographique sont très différents. Le sérogroupe A, prépondérant en Afrique, est le plus épidémiogène. Le sérogroupe C est responsable d'épidémies en Amérique et le sérogroupe B, prédominant en Europe, est associé à des cas sporadiques. Au cours des 25 dernières années, des changements sont apparus dans cette répartition. Des épidémies liées à des méningocoques de sérogroupe A sont survenues sur le continent américain, en Asie et au Proche-Orient. Le sérogroupe C est devenu omniprésent et est à l'origine de petites bouffées épidémiques non seulement en Amérique mais aussi en Afrique, en Asie et en Europe. Dans certains de ces pays, en particulier la Grande-Bretagne, l'augmentation de l'incidence d'isolement de méningocoque du sérogroupe C a conduit à des campagnes nationales de vaccination.

En France, le sérogroupe B est prédominant (67 % des cas en 1999). Le sérogroupe C a connu une augmentation régulière pour représenter 42 % des isolats en 1992, entraînant d'ailleurs, dans l'armée française, une vaccination systématique des nouvelles recrues par le vaccin bivalent A + C dès 1993. Cependant, en 1993, une diminution de l'incidence du sérogroupe C a été observée dans tous les groupes d'âge et chez les deux sexes. Cette diminution s'est confirmée les années suivantes (22 % en 1995 et 23 % en 1999). Le sérogroupe Y représente moins de 5 % des souches isolées actuellement ; il est associé dans un tiers des cas à des infections récidivantes liées à un déficit immunitaire. Le sérogroupe A, très minoritaire (0,5 % des souches isolées), témoigne pratiquement toujours d'une pathologie d'importation.

– *Les sérotypes et sous-types:* cinq protéines de membrane externe permettent de définir des sérotypes et des sous-types à l'intérieur d'un sérogroupe et d'établir ainsi la formule antigénique de la souche permettant de différencier les souches entre elles, d'identifier une souche avec précision et de suivre son évolution géographique au cours d'une épidémie. Ainsi on a pu tracer l'origine de la souche responsable de la pandémie sévissant en Afrique depuis 1987 (souche A: 4 : P1.9/clone III-1).

– *D'autres marqueurs* peuvent être utilisés pour affiner l'identification des souches: l'immunotype fondé sur la nature immunochimique du lipo-oligosaccharide, le type électrophorétique (ET) basé sur la migration électrophorétique des isoenzymes qui permet de définir les clones ou le polymorphisme du gène de la piline A.

2.2. Sensibilité aux antibiotiques

Le méningocoque est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques excepté les sulfamides (plus de 50 % des souches sont actuellement résistantes à ces antibiotiques). De rares souches résistantes aux tétracyclines ou à la rifampicine ont été décrites. En France, 0,5 % des souches de méningocoques sont résistantes à la rifampicine. Cependant, le fait majeur de ces dernières années est le développement de la résistance à la pénicilline et ce par deux mécanismes. Le premier est lié à la production d'une β-lactamase de type TEM codée par un plasmide précédemment retrouvé chez *Neisseria gonorrhoeae*. Les souches présentant ce mécanisme de résistance ont peu diffusé, et n'ont été isolées que ponctuellement au Canada, en Afrique du Sud, et en Espagne. Le second mécanisme, entraînant à une diminution de sensibilité aux β-lactamines en général, est un mécanisme non enzymatique analogue à celui décrit pour les pneumocoques. Un phénomène de recombinaison avec des fragments d'ADN provenant des *Neisseria* commensales entraîne la formation d'un gène mosaïque codant pour une protéine de liaison aux pénicillines (PLP) modifiée présentant une moindre affinité pour les β-lactamines, les céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables restant cependant actives. Ces souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI > 0,125 mg/L) (CMI ou concentrations minimales inhibitrices) ont été retrouvées à partir de 1985 en Espagne, puis rapportées dans de nombreux pays: Royaume-Uni, Afrique du Sud, Canada, Grèce, Suisse, Roumanie et États-Unis. En Espagne, elles représentaient 1,1 % des isolats en 1985, 7,3 % en 1987, 46 % en 1990, pour atteindre 67 % en 1996. En France, le même phénomène est apparu puisque ces souches représentaient 4 % des isolats étudiés au Centre de référence des méningocoques en 1994, pour atteindre 32 % en 1999.

Ainsi, il semble préférable actuellement d'utiliser en première intention une C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) contrairement aux recommandations de la dernière conférence de consensus.

3. *Streptococcus pneumoniae*

3.1. Aspects épidémiologiques

Les méningites à *S. pneumoniae* ont une incidence annuelle de 1 à 2/100 000 habitants dans les pays développés. Elle est plus élevée dans les pays en voie de développement atteignant jusqu'à 20/100 000. En France, l'incidence des méningites à pneumocoque est stable depuis plusieurs années (0,95/100 000 en 1998 tous âges confondus). L'incidence est la plus élevée chez les enfants de moins de 1 an (14/100 000 en 1999). La mortalité des sujets atteints de méningite à pneumocoque reste importante et variable selon l'âge. En France, en 1999, 477 cas de méningites à pneumocoque ont été recensés, soit 9 % des infections invasives déclarées. La létalité varie entre 14 et 21 % en fonction des groupes d'âge. Chez l'enfant de moins de 16 ans, la létalité se situe entre 3 et 8 % et le taux de séquelles varie de 15 à 29 %. Les méningites à pneumocoque constituent par ailleurs la première cause de surdité acquise de l'enfant.

Les facteurs liés à l'hôte aggravent le risque de survenue et le pronostic des méningites pneumococciques: déficits immunitaires acquis ou congénitaux, brèches ostéoméningées. Ainsi les déficits immunitaires cellulaires par asplénie, qu'elle soit organique (splénectomie) ou fonctionnelle (drépanocytose), majorent le risque d'infections pneumococciques. Ainsi, un enfant drépanocytaire présente un risque 36 fois supérieur de faire une infection sévère à pneumocoque, et 314 fois supérieur de faire une méningite pneumococcique par rapport à un enfant non drépanocytaire. Les déficits immunitaires humoraux congénitaux (agammaglobulinémie) ou acquis (lymphomes, infection à VIH) favorisent les infections pneumococciques du fait de l'altération quantitative des fonctions lymphocytaires B. Les brèches ostéodurales, qu'elles soient d'origine traumatique (fracture de la base du crâne) ou malformative (malformation de l'oreille interne), favorisent la survenue de méningites récidivantes à pneumocoque.

La capsule de nature polysaccharidique du pneumocoque est l'élément essentiel de son pouvoir pathogène, permettant à la bactérie, en l'absence d'anticorps spécifiques de résister à la phagocytose. Ce polysaccharide antigénique est également à la base de la classification sérotypique des pneumocoques. À ce jour plus de 90 sérotypes différents ont été décrits (classification danoise de Lund). Il est classique de différencier les sérotypes rarement retrouvés en portage mais fréquemment à l'origine de pathologies invasives (1 à 5, 7 à 12, 14, 18), des sérotypes souvent retrouvés en portage nasopharyngé chez l'enfant et fréquemment en cause dans les infections pédiatriques (6, 19 et 23) et des sérotypes rarement retrouvés que ce soit en portage ou en situation invasive. Cette classification peut être critiquée, certains sérotypes pouvant passer d'une classe à l'autre, notamment le sérotype 14 qui, bien que souvent invasif, est assez fréquemment retrouvé en portage nasopharyngé. Chez l'adulte « sain », ce sont essentiellement les sérotypes les plus invasifs qui sont responsables des infections systémiques. Chez l'enfant de moins de trois ans, dans les pays industrialisés, il existe une similitude entre les sérogroupes ou sérotypes de portage et ceux retrouvés au cours des infections systémiques (6, 14, 19 et 23). Dans les pays en voie de développement, les infections pneumococciques sont plus fréquentes et même, chez l'enfant de moins de 3 ans, plus souvent liées aux sérotypes invasifs.

En 1997, selon les données du Centre national de référence des pneumocoques (CNRP, Dr Geslin), les dix sérogroupes ou types les plus fréquemment retrouvés au cours des méningites (représentant 85 % des souches isolées de LCR tous âges confondus) sont les suivants: 6 (15,8 %), 9 (10,5 %), 23 (9,8 %), 15 (9 %), 14 (6,8 %), 19 (6,8 %), 7 (6 %), 3 (3,8 %), 10 (3 %) et 18 (3 %). Si on individualise les souches isolées chez l'enfant, quatre sérogroupes ou types prédominent: 6 (24,4 %), 23 (17,1 %), 14 (9,8 %) et 19 (7,3 %) et représentent à eux seuls 80 % des souches isolées; chez l'adulte, les sérogroupes ou types les plus fréquemment retrouvés sont les suivants: 6 (11,6 %), 9 (11,3 %), et 15 (10,5 %). Le vaccin heptavalent conjugué, regroupant les sérotypes 4, 6, 9, 14, 18, 19, 23, permettra ainsi une protection estimée de 70,8 % des méningites de l'enfant. Ce ne sont donc pas les sérotypes considérés classiquement comme les plus virulents qui sont le plus fréquemment en cause dans les méningites. Ces derniers semblent plutôt impliqués dans des bactériémies sans localisation méningée secondaire. C'est le cas du sérotype 1 qui est extrêmement rare dans les méningites (2,3 % en 1997) alors qu'il est très fréquent dans les pneumopathies avec bactériémie (quatrième rang en 1997 avec 7,8 %).

3.2. Sensibilité aux antibiotiques

Naturellement très sensible à un grand nombre d'antibiotiques en particulier à la pénicilline, les méningites à *S. pneumoniae* ne posaient pas de problème thérapeutique jusqu'à l'émergence et la dissémination brutale de souches de sensibilité anormale à la pénicilline et de souches multirésistantes. Cette perte de sensibilité à la pénicilline est due à une modification d'une ou plusieurs PLP par modification des gènes codant pour ces protéines à la suite d'événement de transformation/recombinaison par des fragments d'ADN provenant d'espèces proches. En France, ces souches de *S. pneumoniae* de moindre sensibilité à la pénicilline (PSD) sont apparues en 1978, elles restaient très minoritaires jusqu'en 1989, date à partir de laquelle leur fréquence d'isolement a eu une allure exponentielle.
Les critères permettant de classer les souches de pneumocoque en trois catégories (sensibilité, résistance de niveau intermédiaire et résistance de haut niveau) sont aux États-Unis ceux du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) et en France ceux du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA/SFM). Une souche est considérée comme sensible à la pénicilline G si sa concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline G est strictement inférieure à 0,125 mg/L; les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) sont répartis en deux catégories: résistance de bas niveau ou de niveau intermédiaire (CMI comprises entre 0,125 et 1 mg/L) et résistance de haut niveau (CMI > 1 mg/L). Pour les céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables, les critères diffèrent légèrement entre le NCCLS et le CA/SFM (*tableau 5*).
De 1989 à 1997, la fréquence annuelle d'isolement des PSDP au cours des méningites est passée de 5,7 à 39,8 % d'après les données du CNRP (*figure 1*). Parmi les PSDP, le pourcentage de souches présentant un haut niveau de résistance n'a pas varié notablement au cours de ces années; il était de 41,9 % en 1997, soit 16,5 % de l'ensemble des souches isolées de méningites. Chez l'enfant, la fréquence d'isolement des PSDP est plus élevée que chez l'adulte, atteignant 53,4 % en 1997 pour 31 % chez l'adulte (*figures 2 et 3*).

Tableau 5. Critères spécifiques d'interprétation des CMI (en mg/L) pour les pneumocoques selon le NCCLS et le CA-SFM.

	NCCLS			CA-SFM		
	S	I	R	S	I	R
Pénicilline	≤ 0,06	0,12–1	≥ 2	≤ 0,06	0,12–1	> 1
Amoxicilline	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1-2	> 2
Céfotaxime	≤ 0,5	1	≥ 2	≤ 0,5	1-2	> 2

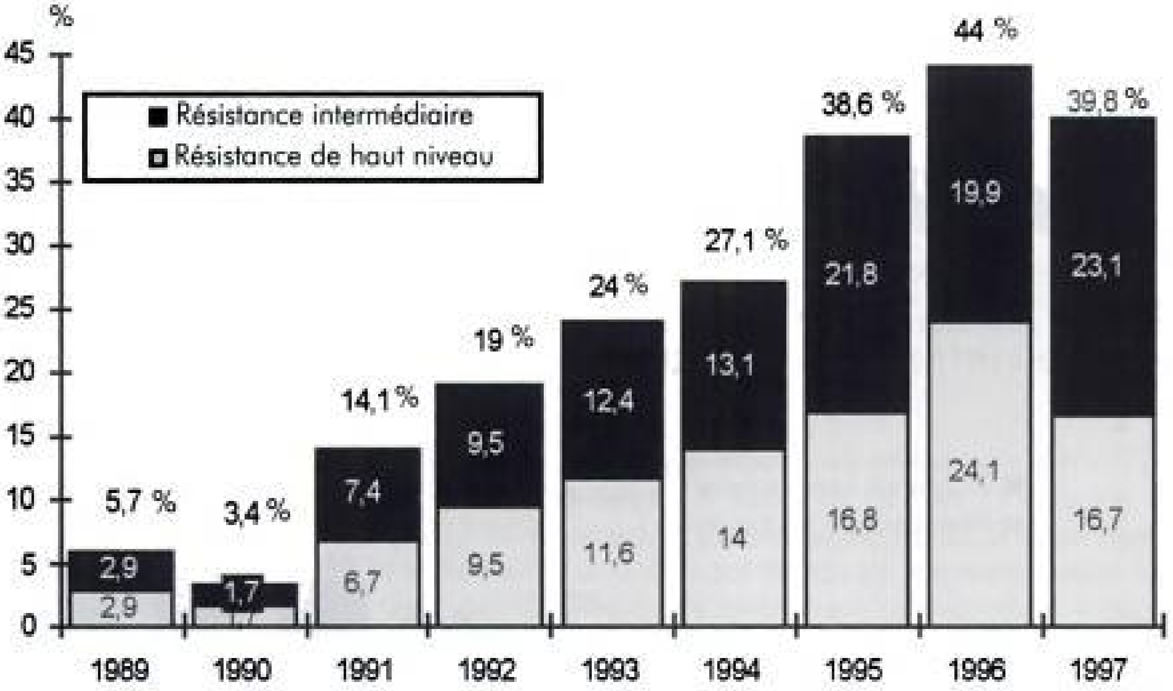


Figure 1. *S. pneumoniae* isolé de LCR : pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Évolution de 1989 à 1997 (1 675 souches) d'après CNRP.

Tous les sérotypes ne sont pas concernés de façon identique par l'acquisition de la résistance à la pénicilline. Sur l'ensemble des souches reçues en 1997 par le CNRP, les PSDP se répartissaient sur treize sérotypes alors que les souches sensibles étaient dispersées sur quarante sérotypes différents. Six groupes ou types, dans l'ordre de fréquence décroissant (23, 14, 6, 19, 9, 15) rassemblaient 96,4 % des PSDP en 1997 avec prédominance d'un sérotype dans chaque groupe (23F, 9V, 6B, 19F). La répartition des sérotypes au sein des PSDP s'est modifiée au cours des années. La fréquence d'isolement du groupe 23 a augmenté régulièrement, jusqu'à représenter 55,9 % des PSDP isolés en 1992, puis a diminué régulièrement de fréquence depuis, pour ne plus représenter que 27,8 % des PSDP isolés en 1997. À l'inverse, la fréquence d'isolement du groupe 19 a diminué de 1987 à 1996 puis est remontée à 13 % en 1997. Le groupe 9, sérotype 9V, absent au sein des PSDP avant 1987, est apparu en 1988, puis a augmenté régulièrement pour atteindre la troisième place en

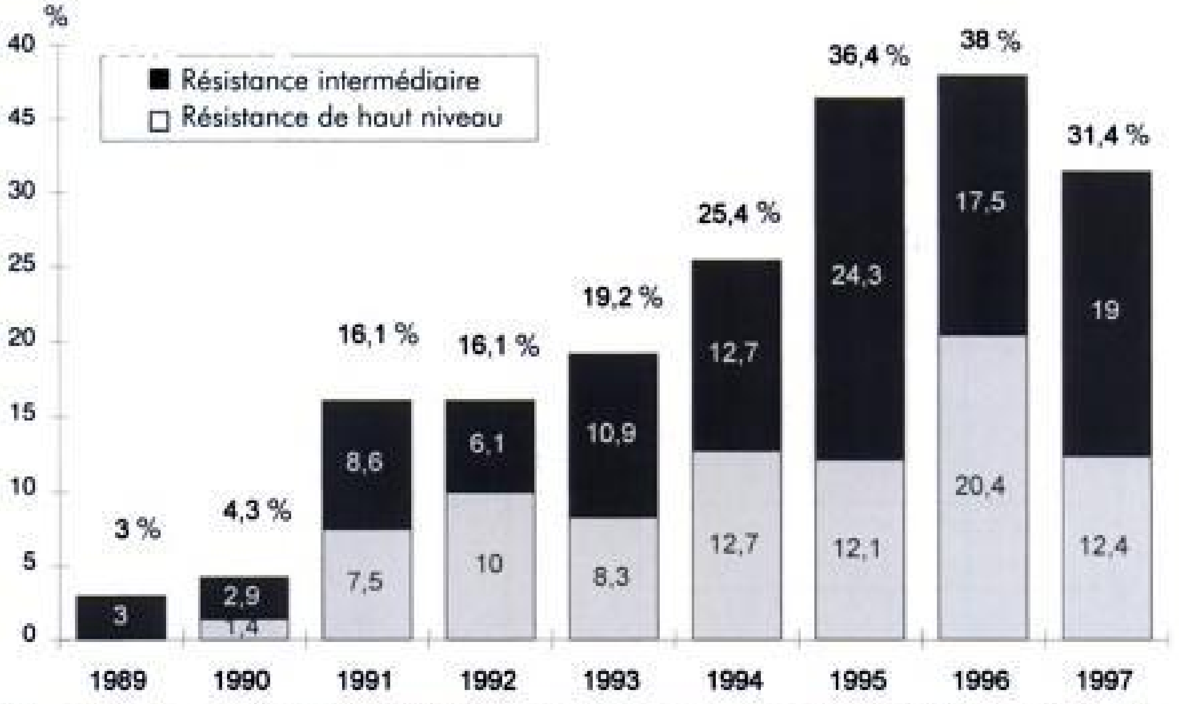


Figure 2. *S. pneumoniae* isolé de LCR d'adultes. Pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Évolution de 1989 à 1997 (1071 souches) d'après le CNRP.

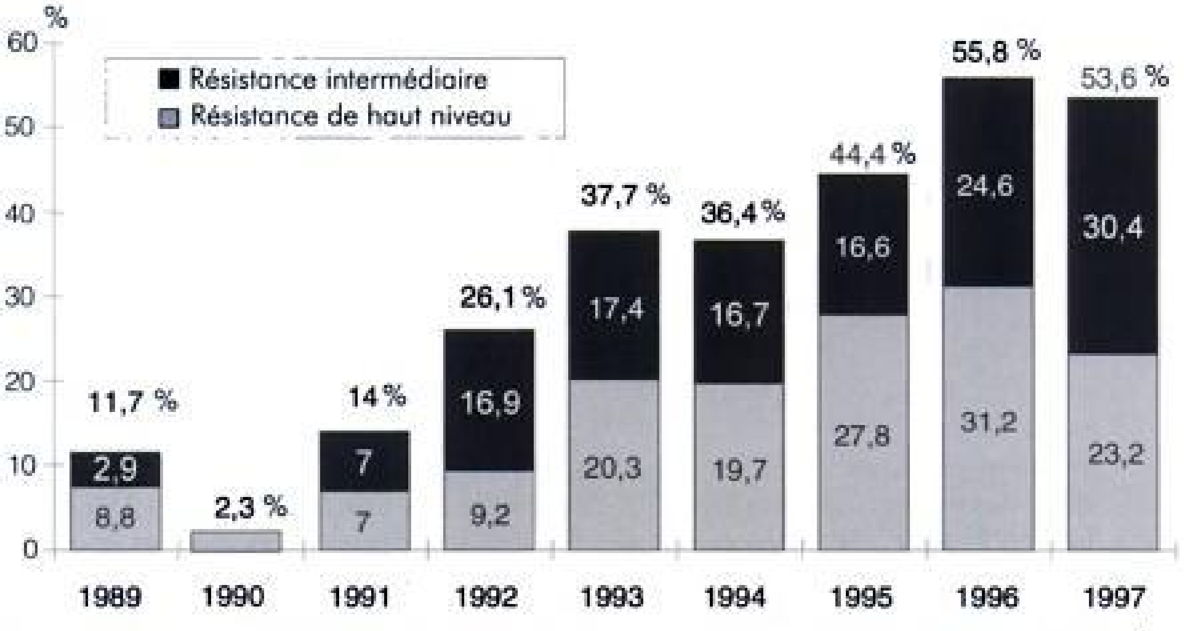


Figure 3. *S. pneumoniae* isolé de LCR d'enfants. Pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Évolution de 1989 à 1997 (539 souches) d'après le CNRP.

1996 (16,1 %) et a rediminué en 1997 (10,7 %). Le sérotype 14 continue sa progression passant de 4,2 à 24,7 % entre 1991 et 1997 et occupe actuellement la deuxième place au sein des PSDP.

L'augmentation progressive de l'incidence des PSDP dans les méningites de l'enfant a également été notée dans l'enquête multicentrique réalisée en 1993,

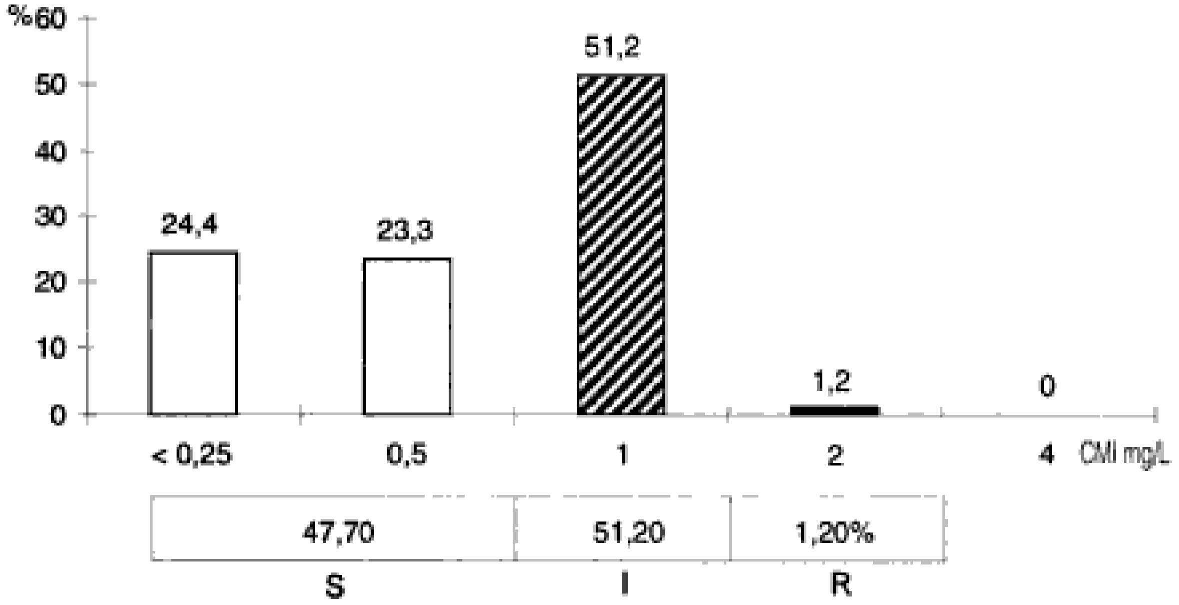


Figure 4. *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline isolé de LCR en 1997 (*n* = 86), CMI du céfotaxime d'après CNRP (mg/L).

1994 et 1995 par le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP). Le niveau de résistance au céfotaxime des PSDP isolés de LCR en 1997 selon le CNRP était le suivant : 47,7 % des souches étaient sensibles, 51,2 % de résistance intermédiaire et seulement 1,2 % de haut niveau de résistance selon les critères du NCCLS, avec des CMI toujours strictement inférieures à 4 mg/L (*figure 4*).

Outre son incidence élevée, la résistance aux β-lactamines en France se caractérise par un grand nombre de souches associant multirésistance et résistance à la pénicilline. En 1997, 69,8 % des souches de PSD isolées de LCR présentaient deux, trois ou quatre marqueurs de résistance associés à celle de la pénicilline (tétracycline, érythromycine, cotrimoxazole et chloramphénicol).

L'incidence de la résistance à la rifampicine reste faible : 0,8 % sur l'ensemble des souches collectées par le Centre de référence des pneumocoques entre 1993 et 1997.

La gravité immédiate et l'évolution ultérieure sous antibiothérapie adaptée (notamment les séquelles neurologiques) ne semblent pas liées à la sensibilité à la pénicilline. La mortalité est identique que le pneumocoque soit ou non sensible à la pénicilline.

4. *Haemophilus influenzae*

4.1. Aspects épidémiologiques

Jusqu'à l'avènement du vaccin, *H. influenzae* b a été la cause la plus fréquente de méningite bactérienne de l'enfant en dehors des épidémies. Ainsi, en

France, sur l'ensemble des souches isolées de LCR d'enfants de moins de cinq ans, au cours de la période 1984–1992, 96,8 % étaient de sérotype b, 0,3 % de sérotype f et 2,8 % non typables. Le vaccin anti-Hib conjugué PRP a modifié l'épidémiologie des méningites de l'enfant. Aux États-Unis, la fréquence des méningites à *Haemophilus* a été réduit de 82 % chez les enfants de moins de cinq ans entre 1991 et 1995. En Europe, une tendance identique a été observée dans plusieurs pays (Finlande, Suisse, Pays-Bas, Royaume-Uni). En France, le vaccin a été mis sur le marché en mars 1992 et est recommandé dès l'âge de deux mois. Son introduction a été associée à une forte diminution du nombre de méningites et d'infections invasives à Hib : environ 500 en 1991 à 48 en 1999 (*figure 5*). L'incidence estimée des méningites à *H. influenzae*, tous âges confondus, qui était stable jusqu'en 1992 (de l'ordre de 0,9/100 000 d'habitants), a chuté à 0,48/100 000 en 1993, 0,3/100 000 en 1994, 0,15 en 1995 et 0,08 en 1999 (*figure 6*). On n'a pas observé jusqu'à présent de déplacement de la maladie vers des âges plus élevés ou de remplacement très important par des souches non b.

La chute du nombre de cas de méningites à *H. influenzae* b s'est accompagnée de la diminution de la colonisation nasopharyngée et de la circulation de ces souches. Si, dans les pays industrialisés, la vaccination a pratiquement fait disparaître les méningites à Hib, dans les pays africains constituant la « ceinture de la méningite », Hib reste encore le premier germe en cause de méningite chez l'enfant de moins de cinq ans.

4.2. Sensibilité aux antibiotiques

Les premiers cas de résistance ont été signalés en 1970 pour la tétracycline et en 1972 pour le chloramphénicol et l'ampicilline.

Le mécanisme initialement reconnu et le plus fréquent est la production de β-lactamase de type TEM-1, de support plasmidique identique à celle d'*E. coli*. D'autres β-lactamases d'origine plasmidique TEM-*like* ont été décrites, comme ROB-1. Ces enzymes hydrolysent les amino-, carboxy-, et uréido-pénicillines et sont inhibées par l'acide clavulanique ou le sulbactam. En 1999, le pourcentage de résistance à l'amoxicilline concernait 40 % des souches reçues par le Centre national de référence (H. Dabernat).

Un second mécanisme de résistance aux β-lactamines a été décrit chez des souches cliniquement résistantes mais non productrices de β-lactamases. Le plus souvent, il s'agit d'une altération d'origine chromosomique des protéines de liaison aux pénicillines entraînant une augmentation modérée des CMI de l'ampicilline et des céphalosporines de première et deuxième générations. Les C3G restent cependant très actives. L'incidence de ce type de résistance est faible de l'ordre de 1 %. Enfin, il semble exister de rares souches présentant une résistance intrinsèque due à un défaut de perméabilité.

L'incidence de la résistance à la rifampicine reste faible (0,6 % parmi l'ensemble des souches et 0,2 % parmi les souches de sérotype b en 1991). L'intérêt de cet antibiotique est limité à l'indication de la chimioprophylaxie du cas index et des sujets contacts. Cependant, l'émergence de souches résistantes a été décrite après chimioprophylaxie.

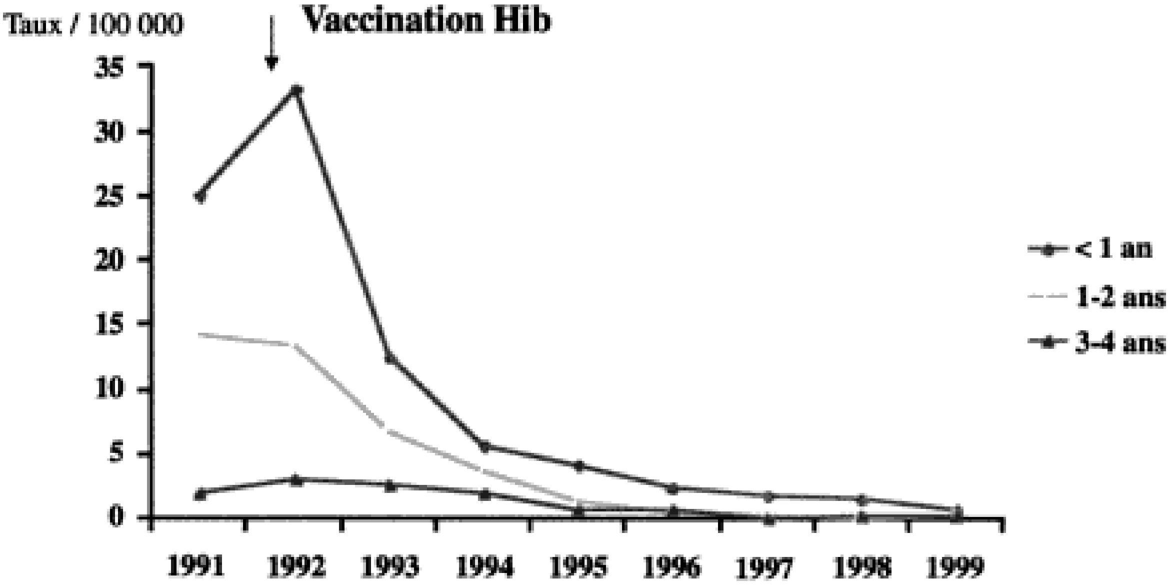


Figure 5. Incidence des méningites à *H. influenzae* chez les enfants de moins de 5 ans. France 1991–1999. (Epibac, Institut national de veille sanitaire.)

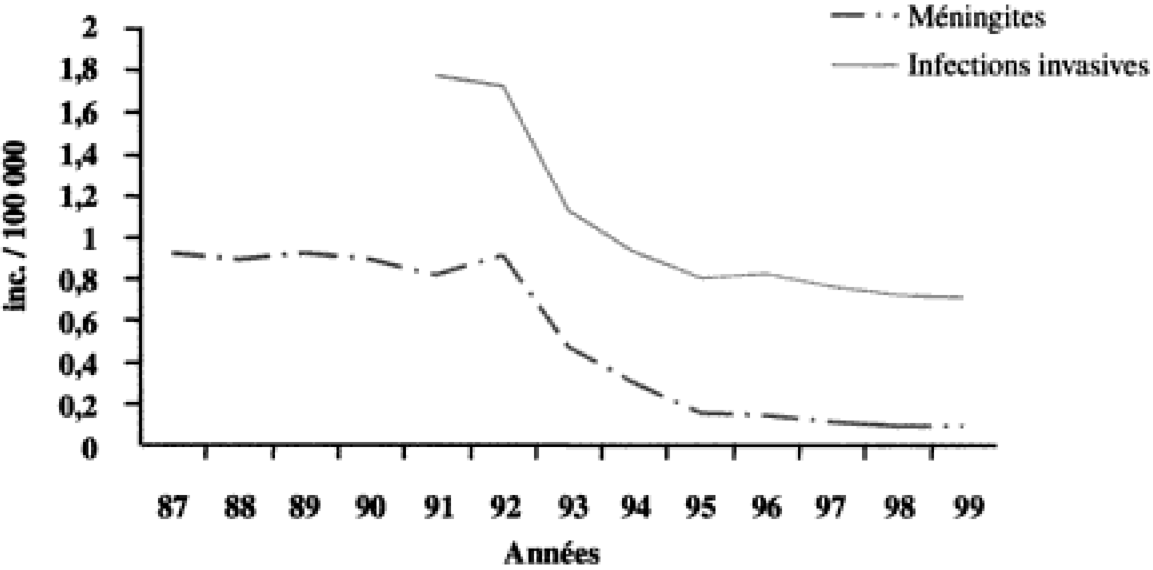


Figure 6. Incidence des infections à *H. influenzae* depuis 1987. (Epibac, Institut national de veille sanitaire.)

5. Conclusion

Les modifications récentes de l'épidémiologie bactérienne et l'évolution de la résistance aux antibiotiques ont considérablement modifié la stratégie antibiotique au cours des méningites du nourrisson. Ainsi, les méningites à *S. pneumoniae* sont devenues aussi fréquentes que les méningites à *N. meningitidis* chez les enfants de moins de cinq ans. Chez les enfants de 5 à 15 ans, le méningocoque est la première bactérie en cause devant le pneumocoque. Cependant, malgré l'utilisation d'antibiotiques présentant une très bonne activité antimicrobienne in vitro, les méningites bactériennes représentent toujours une cause importante de morbidité et de mortalité chez l'enfant.

Pour en savoir plus

Alonso JM, Taha M. Rapport annuel. Paris: Centre national de référence des méningocoques; 1999.

Bulletin épidémiologique annuel. Épidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1997 et tendances évolutives récentes. Saint-Maurice: Réseau national de santé publique; 1999.

Geslin P. Rapport d'activité. Créteil: Centre national de référence des pneumocoques; 1997.

Dabernat H. Centre national de référence pour *Haemophilus influenzae*. Rapport d'activité, année 1990. BEH 1991 : 33: 140-1.

Dabernat H. Données épidémiologiques de la résistance aux antibiotiques des *Haemophilus*, méningocoques, Listeria. Med Mal Infect 1996; 26: 1006-15.

Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae*. Microb Drug Resist 1995; 1: 131-5.

Les méningites bactériennes en France. *InVS*. Présentation lors de la 19e journée française de médecine de la Société médicale des hôpitaux de Paris. Les infections méningées. Paris, 2 février 2001.

Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. Expertise collective. Paris: Inserm; 1996 (Les éditions de l'Inserm, 101, rue Tolbiac, 75015 Paris).

Neuvième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Texte long du consensus. Med Mal Infect 1996; 26: 952-73.

OMS et Ligue pour la prévention des maladies infectieuses. Lutte contre les épidémies de méningites à méningocoque: guide pratique OMS. Lyon: Édition Fondation Marcel-Mérieux; 1995.

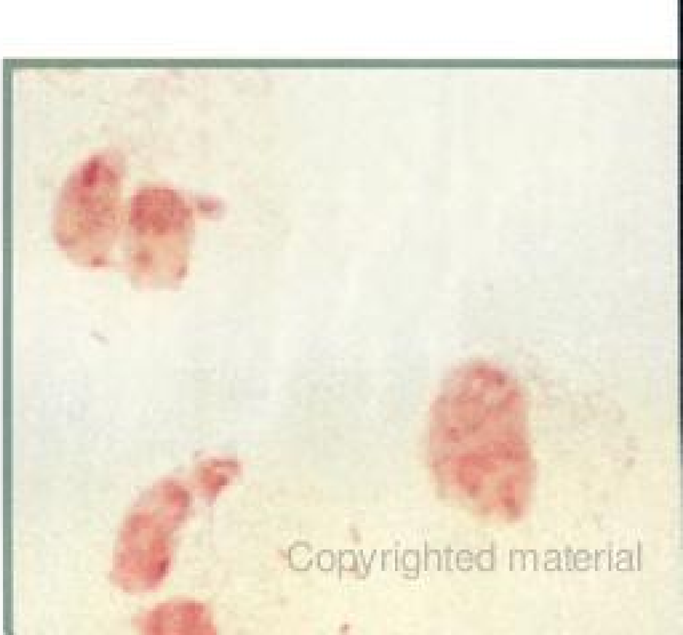
Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Épidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae*

Bilan du Centre national de référence

Henri Dabernat

- Ère prévaccination
- Ère post-vaccination
- Place des souches non capsulées et des souches capsulées autres que le type b
- Évolution de la résistance aux antibiotiques



Deux événements majeurs ont marqué les dernières décennies de l'histoire des méningites à *Haemophilus influenzae* : l'apparition, dans les années 1970, de souches capsulées de type b productrices de β-lactamase et devenues résistantes à l'amoxicilline, alors antibiotique de choix dans le traitement des méningites, et, au début des années 1990, la mise au point, et la large diffusion dans les pays industrialisés, d'un vaccin efficace contre les souches invasives capsulées de type b, affichant rapidement un des plus beaux succès de démarche vaccinale de toute l'histoire des vaccins antibactériens (hors anatoxine). L'histoire des manifestations invasives à *H. influenzae* de type b entre dans une ère nouvelle et nous sommes loin maintenant des observations de Fothergill et Wright et du schéma épidémiologique habituel, « 3 mois – 3 ans, sérotype b », résumant les méningites à *H. influenzae* et présent dans tous les traités classiques. De nouveaux schémas épidémiologiques sont en train de se dessiner et dans ce domaine tout est en devenir.

1. Ère prévaccination

Les écrits du début du siècle dernier sont riches en description d'une atteinte méningée attribuée à un « *Bacillus* similaire à celui de l'*influenza* ». Les cas sont classés en deux groupes : ceux observés lors des épidémies de grippe et considérés comme des complications de la maladie tant chez l'enfant que chez l'adulte et les cas sans relation avec une atteinte grippale. Ces cas sporadiques présentent en commun trois caractéristiques importantes : atteinte d'enfants en bas âge (moins de deux ans et en majorité de moins de un an), évolution le plus souvent (si ce n'est toujours) fatale et enfin atteinte cérébroméningée s'inscrivant dans un processus pyohémique. La méningite est considérée comme résultant de la dissémination de l'infection à partir du nasopharynx.

Devenu *Haemophilus influenzae* en 1920, *Bacillus influenzae* se voit rapidement privé de toute responsabilité dans la grippe. En revanche, un rôle particulier commence à être attribué à certaines souches. Ces souches sont caractérisées par l'iridescence de leurs colonies et possèdent une capsule. En 1931, M. Pittman montre que chaque variété de souche capsulée produit une substance soluble spécifique donnant un précipité en présence de sérum immun homologue. Les premières souches capsulées étudiées par M. Pittman permettent de définir les types a et b, viendront ensuite les types c à f.

Les travaux de Fothergill et Wright donnent une description de l'épidémiologie des méningites à *H. influenzae* avant la vaccination. Fothergill et Wright constatent que les cas sont rares avant 2 mois et après 6 ans, avec 80 % des cas entre 2 mois et 3 ans et une incidence maximale entre 6 et 9 mois. L'étude du pouvoir bactéricide du sang de sujets d'âges différents (sang de cordon, d'enfants, d'adultes) leur permet d'établir la relation existant entre l'incidence des méningites selon l'âge et le pouvoir bactéricide du sérum conférant une protection attribuée à des anticorps circulants.

Avant l'âge de 2 mois, la protection est assurée par l'immunité passive acquise de la mère. Cette protection disparaît après 2 mois en même temps que le pouvoir bactéricide du sang et n'est retrouvée qu'à partir de 3–4 ans par une immunité active acquise. L'absence d'activité bactéricide entre 2 mois et 3 ans laisse l'enfant sans protection contre *H. influenzae* de type b.

Sachant que l'effet protecteur sera attribué ultérieurement aux anticorps spécifiques dirigés contre le polysaccharide capsulaire de type b (PRP), cette découverte préfigure les recherches à entreprendre pour tenter d'assurer par la vaccination une protection durant cette période de vulnérabilité. Un vaccin efficace devra offrir une protection, par l'élaboration d'anticorps anti-PRP, dès les premiers mois de la vie, donc le plus tôt possible pour couvrir la période d'incidence maximale de la maladie et au mieux être efficace dès le deuxième mois. Cette situation épidémiologique est en place pour plusieurs décennies, caractérisée par une mortalité élevée que l'avènement des antibiotiques à spectre large fera enfin reculer alors que la sérothérapie, seule approche thérapeutique spécifique, n'avait pas été utilisée avec succès. La pénicilline avait raté son entrée comme antibiotique actif sur *Haemophilus*, ayant été proposée par Fleming comme substance à ajouter au milieu de culture pour favoriser l'isolement de *Bacillus influenzae*!

1.1. Unité et diversité épidémiologique

H. influenzae de type b est responsable d'infections graves, invasives, plus particulièrement chez l'enfant de moins de 5 ans. La méningite est la forme clinique la plus fréquente mais ne doit pas être isolée des autres manifestations cliniques qui connaîtront la même évolution dans l'ère post-vaccination.

Parmi les méningites bactériennes, les méningites à *H. influenzae* b sont les plus fréquentes, pouvant représenter 45 % des cas de méningites, devançant le pneumocoque et le méningocoque (en période hors épidémie). Parmi les infections à *H. influenzae* de type b, en Europe, les méningites représentent 60 % des cas en moyenne (de 40 à 70 %), les épiglottites 16 % (10 à 37 %) et les pneumonies 10 à 15 % des cas. Enfin 5 à 10 % des manifestations invasives sont représentés par les cellulites, arthrites, septicémies isolées et autres rares localisations.

Quelques particularités géographiques sont à signaler, pneumonies plus fréquentes dans le sud de l'Europe et épiglottites plus fréquentes en Europe centrale et du Nord. De même, le pic d'incidence peut présenter des variations notables : alors que 30 à 40 % des méningites sont observées avant un an dans la plupart des pays d'Europe, 60 % le sont au Portugal, situation proche de celle observée pour l'ensemble des États-Unis d'Amérique. Ces variations dans l'âge de survenue sont importantes à prendre en compte pour une meilleure stratégie vaccinale.

En Europe, l'incidence annuelle moyenne pour 100 000 enfants de moins de 5 ans est de 23 pour les méningites et de 41 pour l'ensemble des manifestations invasives à *H. influenzae* b *(tableau 1)*. Ces valeurs peuvent varier considérablement selon les pays, variations traduisant parfois davantage un défaut d'exhaustivité ou une faiblesse du système de recueil que la réalité du terrain.

Dans certaines populations l'incidence peut être très élevée, reflétant l'existence de facteurs de risques particuliers. Ainsi, aux États-Unis, alors que dans les zones industrialisées l'incidence des méningites chez les enfants de moins de cinq ans se situe entre 30 et 80 pour 100 000 enfants, elle atteint 153 et 282 dans des populations d'Indiens et d'Inuits. Il en est de même en Australie où l'incidence des infections à *H. influenzae*, de 53 chez les enfants non aborigènes, atteint 160 ou plus pour 100 000 enfants aborigènes.

Tableau 1. Méningites et manifestations invasives à *H. influenzae* de type b. Incidence annuelle pour 100 000 enfants de moins de 5 ans (ou efficacité du vaccin).

	Ère prévaccination		Ère post-vaccination (efficacité)	
	Méningite	**Manifestations invasives**	**Méningite**	**Manifestations invasives**
Pays scandinaves	31	51	1	–
Danemark	27	40	0,6	–
Finlande	26	52	1,3	–
Islande	43	63	0	–
Norvège	35	46	1,3	–
Suède	26	44	1	–
Europe (moyenne)	23	41	–	–
Belgique	30	44	–	–
Pays-Bas	40	80	0,3	–
Suisse	25	60	–	8
Royaume-Uni	25	35	–	2
France	15	23	0,8	–
États-Unis d'Amérique	30–80	40–100	–	(98 %)
Minnesota	42	64	–	–
Comté Dallas	58	98	–	(90 %)
Alaska	282	601	–	–
Navajo	153	214	(≡ 100 %)	–
Canada				
Manitoba	26	–	–	–
Inuit	530	–	–	–
Australie				
non Aborigènes	53	92	–	–
Aborigènes	159	529	–	–
Melbourne	–	58,5	–	–
Nouvelle-Zélande	27	41	–	–
Gambie	60	–	–	–

En France, une étude réalisée de 1980 à 1990 dans deux départements, le Val-de-Marne et la Haute-Garonne, a montré une incidence annuelle des manifestations invasives par *H. influenzae* de type b de 23 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans, avec une incidence de 15 pour 100 000 pour les méningites et 8 pour 100 000 pour les autres infections, dont 2 pour les épiglottites. La mortalité est de 3 % et les séquelles concernent de 5 à 15 % des enfants atteints.

1.2. La vaccination

Le polyribosyl ribitol phosphate purifié (PRP), polysaccharide spécifique de type b, a été le premier vaccin anti-*Haemophilus* type b proposé. Bien toléré et efficace chez les enfants de plus de 2 ans, il a rapidement révélé ses limites en particulier son absence totale d'efficacité chez l'enfant de moins de 18 mois.

Les vaccins de nature polyosidique induisent une réponse immunitaire thymo-indépendante avec mise en jeu des seuls lymphocytes de type B, des anticorps IgM et sans stimulation de la mémoire immunitaire. La maturation du système lymphocytaire B est obtenue à partir de 2 ans et le vaccin PRP purifié n'est pas immunogène chez l'enfant de moins de 18 mois.

La liaison du PRP avec un antigène protéique thymo-dépendant le transforme en un composé thymo-dépendant. Le PRP conjugué est alors capable d'initier chez le nourrisson une réponse immunitaire satisfaisante avec anticorps IgG et mémoire immunitaire.

Plusieurs vaccins ont été proposés, construits autour du PRP et différents par la nature de la protéine conjuguée, la taille du polysaccharide, le type de liaison au polysaccharide, la structure tridimensionnelle du conjugué *(tableau 2)*. Ils ont tous été utilisés avec succès et efficacité tout en présentant parfois des différences notables dans l'intensité de la réponse, la précocité de la stimulation antigénique, la compatibilité avec les autres vaccins associés et la stratégie vaccinale. Ces vaccins ont été proposés et utilisés dans différents pays à la fin des années 1980.

En France, le vaccin PRP-T a été mis à l'étude au début des années 1990 dans le département pilote du Val-de-Marne et a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) début 1992. La vaccination a été recommandée dans le calendrier vaccinal en 1993 avec injections à deux, trois et quatre mois suivies d'une injection de rappel un an plus tard. Le vaccin pentavalent (Pentacoq®, PENT-HIBest®) a une présentation qui facilite l'administration et l'acceptabilité

Tableau 2. Caractéristiques des vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* b.

Vaccins	Taille polysaccharide	Protéine porteuse	Liaison
PRP-D (Connaught)	Moyenne	Anatoxine diphtérique	6-C
PRP-CRM (Lederle-Praxis)	Petite	CRM_{197} (mutant toxine diphtérique)	Aucune
PRP-OMP (Merck)	Moyenne	Protéine de membrane externe (OMP) de *N. meningitidis*	Thioéther
PRP-T (Pasteur-Mérieux sérums et vaccins*) (Smith Kline Beecham**)	Grande	Anatoxine tétanique	6-C

* Devenu Aventis-Pasteur ; **devenu Glaxo Smith Kline.

du vaccin. Il a été rapidement et largement utilisé dans notre pays. Il a entraîné l'impact attendu de la vaccination et a fait entrer la France dans l'ère post-vaccination pour les manifestations invasives à *H. influenzae* de type b.

Dans les pays où la vaccination a eu une large diffusion, les événements observés dans les années ayant suivi le début de la vaccination peuvent être résumés dans les points suivants:

– l'incidence des manifestations invasives à *H. influenzae* de type b a connu un déclin rapide en relation directe avec l'introduction d'un vaccin efficace;

– dans certains pays comme les États-Unis d'Amérique, le déclin de l'incidence des épiglottites a précédé celui des méningites;

– le déclin a concerné l'incidence des manifestations chez l'enfant de moins de 5 ans mais n'a pas concerné celle chez les enfants plus âgés ni les adultes;

– avec le déclin des méningites à *H. influenzae*, d'autres pathogènes sont devenus les principaux responsables des méningites de l'enfant mais sans modification ni évolution de l'incidence des infections provoquées par ces pathogènes;

– le portage pharyngé des souches capsulées de type b a subi une diminution importante sans augmentation évidente du portage de souches capsulées de types autres que b ni d'autres bactéries pathogènes;

– enfin, la vaccination assure une protection individuelle du sujet vacciné à risque et une diminution du risque au niveau collectif en raison de la quasi-disparition de la bactérie pathogène dans la population générale.

Ces différents points nous permettent de passer à l'ère post-vaccination.

2. Ère post-vaccination

2.1. Situation générale

Le développement des vaccins conjugués anti-*H. influenzae* type b devrait théoriquement conduire à la disparition des manifestations invasives provoquées par cette bactérie.

Cependant, il faut d'emblée souligner que la vaccination est loin d'avoir été instaurée dans tous les pays, que la situation épidémiologique « historique » va persister dans de nombreux pays en voie de développement, que tous les pays industrialisés ne sont pas au même niveau de diffusion de la vaccination et que dans ces pays tous les enfants n'ont pas toujours accès à la vaccination.

Dans l'ère post-vaccination, il n'y aura pas de disparition de toutes les méningites à *H. influenzae*, car dans le meilleur des mondes, il restera une zone incompressible, celle des enfants non vaccinés, des échecs de vaccination, des méningites provoquées par des souches capsulées autres que b et celles provoquées par des souches non capsulées.

Cependant les chiffres attestent la grande efficacité du vaccin. Cinq ans après l'introduction du vaccin conjugué anti-*Haemophilus* type b aux États-Unis, l'incidence des méningites à *H. influenzae* pour 100 000 personnes de la population totale est passée de 2,9 en 1986 et 0,2 en 1995, soit une diminution de 94 %. L'efficacité peut atteindre 100 % *(tableau 1)*. Dans les pays scandinaves, l'incidence moyenne des méningites est passée de 31 à 1 avec selon les pays un score de 0 (en Islande) à 1,3 (Finlande et Norvège). Dans d'autres pays

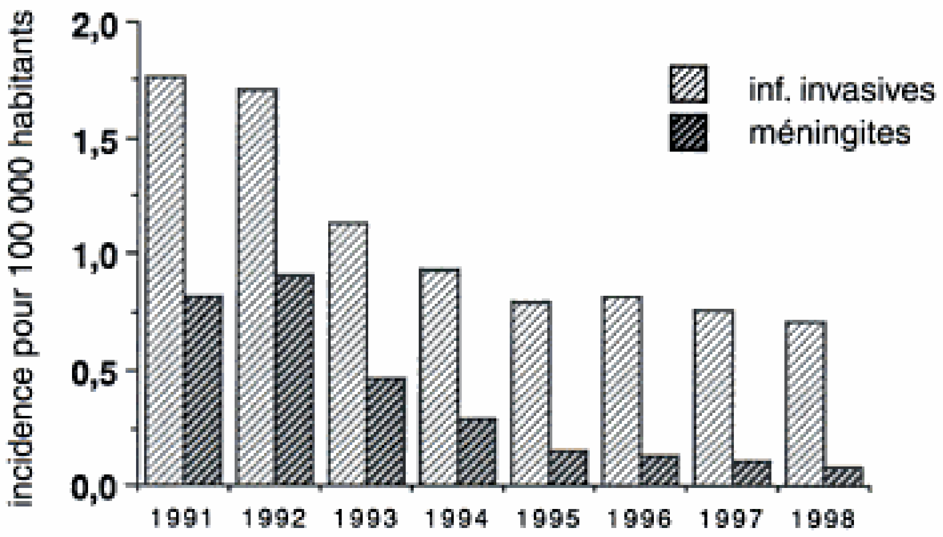


Figure 1. Infections invasives et méningites à *Haemophilus influenzae*; incidence estimée pour 100 000 habitants, évolution selon les données 1991–1998 du réseau Epibac (France métropolitaine, Institut de veille sanitaire).

d'Europe, la même baisse d'incidence ou d'efficacité a pu être observée. La précision des chiffres est directement liée aux efforts déployés pour le recueil des données, la rareté des cas imposant une quasi-exhaustivité.

2.2. France : ère post-vaccination

Les succès décrits dans les pays ayant déjà mis en place une stratégie vaccinale anti-Hib ont été rapidement perceptibles en France. Recommandée dans le calendrier vaccinal français depuis 1993, la vaccination anti-*Haemophilus* type b a été rapidement et largement diffusée au sein de la population sensible. Les résultats de l'essai pilote réalisé dans le département du Val-de-Marne de 1991 à 1993, utilisant le PRP-T en association avec le DTCP, ont été spectaculaires et aucun cas de manifestation invasive n'est survenu chez les 23 000 enfants vaccinés.

Les données recueillies par l'Institut de veille sanitaire dans le réseau Epibac permettent de décrire la nouvelle épidémiologie dans notre pays (France métropolitaine). L'incidence des manifestations invasives pour 100 000 habitants est passée de 1,77 en 1991 à 0,71 en 1998 ; dans le même temps l'incidence des méningites est passée de 0,82 en 1991 à 0,08 en 1998 *(figure 1)*. Le nombre de cas estimés dans la population totale passe de 464 en 1991 à 43 en 1999. Pour les enfants de moins de 5 ans les cas estimés sont 434 en 1991 et 11 en 1999 *(figure 2)*. L'incidence estimée par classe d'âge est présentée dans la *figure* 3. Chez les enfants de moins de 1 an, l'incidence pour 100 000 enfants est de 25 et 33,2 en 1991 et 1992 respectivement et de 0,51 en 1999 ; pour les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence est de 14,3 et 13,2 en 1991 et 1992 respectivement et de 0,27 en 1999.

Une enquête réalisée dans six départements métropolitains en 1995–1997 aboutit à une estimation d'incidence de 0,08 cas pour 100 000 habitants, identique à celle obtenue à partir des données Epibac pour 1998 ; l'incidence

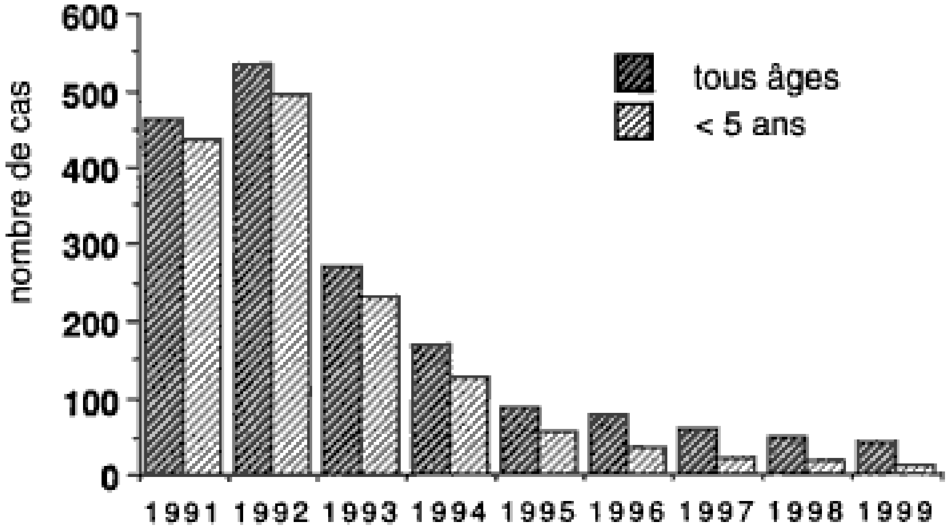


Figure 2. Méningites à *Haemophilus influenzae*. Nombre de cas estimés en France dans la population totale et chez les enfants de moins de 5 ans. Données du réseau Epibac 1991–1999 (France métropolitaine, Institut de veille sanitaire).

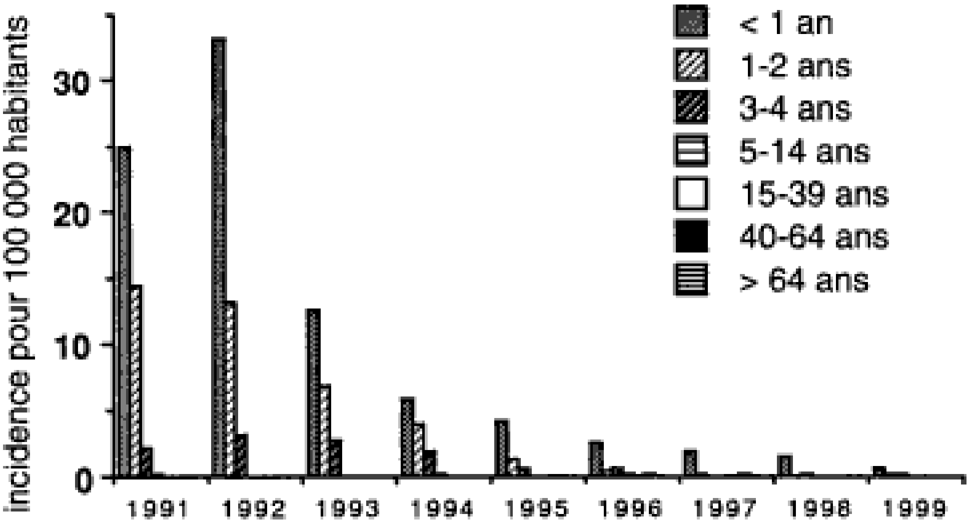


Figure 3. Méningites à *Haemophilus influenzae*. Incidence estimée pour 100 000 habitants par classe d'âges. Données du réseau Epibac, 1991–1999 (France métropolitaine, Institut de veille sanitaire).

annuelle est de 0,82 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans. En quelques années l'incidence des méningites chez les enfants de moins de cinq ans est passée de 15 à 0,82. Il faut souligner que dans l'enquête de 1980–1990, seuls avaient été pris en compte les cas provoqués par des souches de type b, ce qui n'est le cas ni dans l'enquête évoquée ci-dessus, ni dans les données Epibac.

Les données du Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* (CNRH) permettent de compléter ces données épidémiologiques. La répartition des cas de méningites selon l'âge et le type capsulaire, de 1984 à 1992, est présentée dans la *figure 4*. Cette répartition classique illustre la situation de la

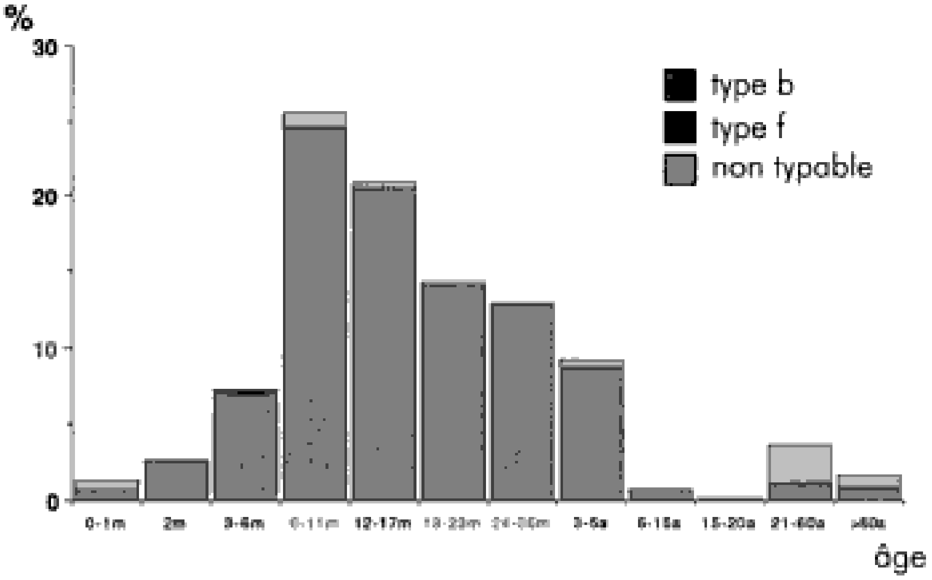


Figure 4. *Méningites à Haemophilus influenzae.* Répartition des cas selon l'âge et le type capsulaire. Donnée du Centre national de référence des *Haemoohilus influenzae*. 1984–1992, 635 cas.

période pré-vaccination avec la majorité des cas avant 5 ans, une majorité des cas provoqués par le type b, un pic d'incidence entre 6 et 12 mois, la faible participation des types autres que b et des souches non capsulées, et la faible incidence chez l'adulte.

La *figure* 5 illustre la situation en période post-vaccination. Au cours d'une période de six ans, seuls 119 cas ont été notifiés au CNRH. Le sérotype b est toujours présent. Avant cinq ans, la diminution des cas provoqués par le type b rend plus visible la place déjà occupée discrètement par les souches de type f et les souches non capsulées. Chez l'enfant le pic d'incidence à 6–11 mois s'atténue et un nouveau pic apparaît à 3–5 ans alimenté à la fois par le type b (enfants non vaccinés) et par des souches non capsulées. Les cas observés chez l'adulte sont provoqués en majorité par des souches non capsulées, quelques cas étant provoqués par des souches de différents sérotypes (a, b, e et f). Cette nouvelle distribution n'obéit plus à une quelconque logique. Elle est destinée à évoluer et offre un profil anarchique d'une pathologie, soit à la recherche d'une nouvelle image épidémiologique, soit en train de disparaître (avec persistance d'une zone incompressible).

2.3. Vaccination et colonisation

Le portage nasopharyngé des souches de type b, faible avant la vaccination, a subi une très forte diminution. Estimée à moins de 5 %, avec des éventuels pics à 50 % chez des enfants fréquentant une crèche lors de survenue d'une manifestation invasive, la colonisation chez les enfants vaccinés est observée chez moins de 1 % des enfants (0,23 % dans une enquête non publiée chez 500 enfants fréquentant des crèches). L'évolution de la colonisation est en relation avec la qualité de la réponse vaccinale (et donc de l'efficience du vaccin). La protection contre la colonisation par la vaccination demande une concen-

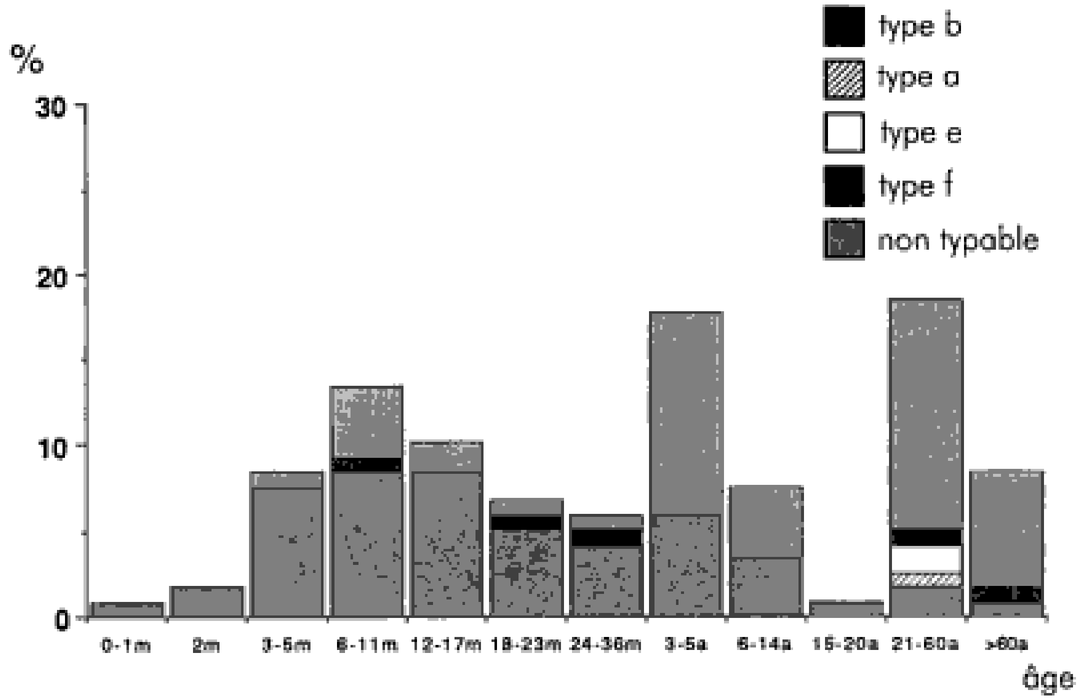


Figure 5. Méningites à *Haemophilus influenzae*. Répartition des cas selon l'âge et le type capsulaire. Données du Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*, 1994–1999, 119 cas.

tration en anticorps protecteurs supérieure à celle conférant la protection contre les manifestations invasives.

L'impact de la vaccination sur la colonisation est à prendre en compte tout autant que l'évolution des anticorps spécifiques. En effet, un vaccin qui ne réduit pas le portage à un niveau suffisamment bas entraîne le risque de réémergence de manifestations invasives. Cela a été observé dans des populations d'enfants en Alaska où, après une diminution de l'incidence, est survenue une nette augmentation du nombre de cas. La recherche de portage a montré que 9,3 % des enfants de moins de cinq ans étaient colonisés. Cela a été attribué à la qualité du vaccin utilisé. Si, dans la survenue des cas chez les enfants vaccinés, les conditions de vie (surpopulation) et l'intensité du portage sont à prendre en compte, alors le choix d'un vaccin permettant le meilleur impact sur la colonisation doit aussi être pris en considération, de même que la recherche du meilleur protocole vaccinal.

En dehors d'enquêtes ponctuelles réalisées chez des enfants pour apprécier la colonisation par le type b, l'impact de la vaccination sur la circulation des souches de type b peut être évalué au vu de l'évolution des souches capsulées dans la population générale. Les souches reçues au CNRH sont des souches isolées en situation pathogène dans différents tableaux cliniques. De 1984 à 1992 pour l'ensemble des souches, 22 % des souches sont capsulées et 20 % sont de type b; un petit nombre appartient à un type autre que b (2 %). De 1993 à 1999, il est observé une diminution progressive et constante du nombre des souches capsulées qui ne représentent plus en 1999 que 4,3 % des souches reçues avec 1,6 % de type b et 2,7 % d'un type autre que b (*figure 6*). Dans la population générale, au cours des années 1993–1999, il y a une diminution

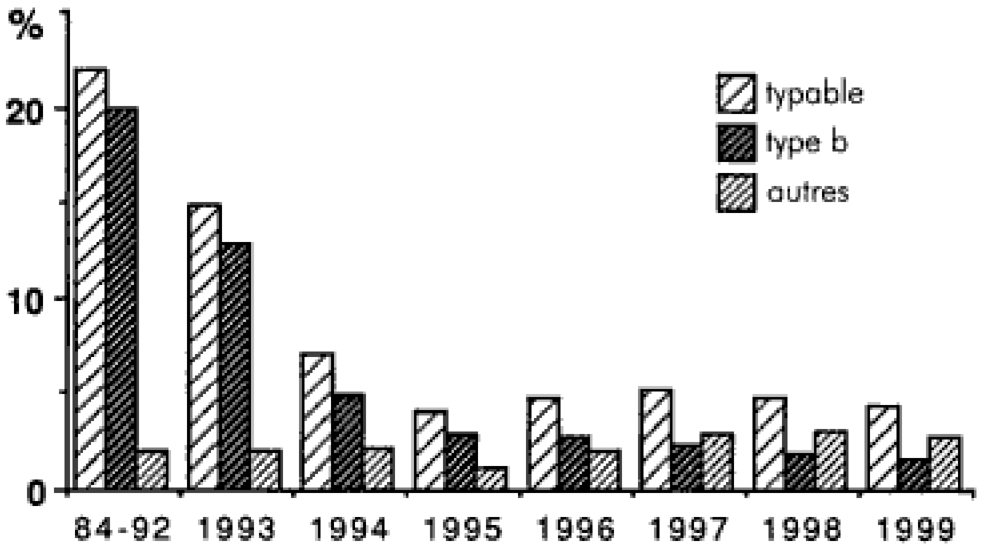


Figure 6. Évolution des souches capsulées et des types capsulaires parmi les souches reçues au Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*, 1984–1999.

importante de la circulation des souches capsulées au seul détriment des souches de type b.

Parmi les souches capsulées, le sérotype b qui représente 90,7 % des souches en 1984–1992 n'en représente plus que 37,5 % en 1999. Cette diminution se fait au profit de deux types capsulaires, les types e et f qui, en 1999, regroupent 22,9 et 37,5 % respectivement des souches capsulées *(figure 7)*. Ces deux sérotypes ne représentaient respectivement que 3,8 et 3,4 % des souches capsulées en 1984–1992.

Les types e et f ne sont pas actuellement en position de remplacer le type b, mais sont en position de devenir les types capsulaires assurant la persistance de souches capsulées chez *H. influenzae*. Seul l'avenir permettra de préciser cette position après leur sortie de l'ombre faite par le type b.

3. Place des souches non capsulées et des souches capsulées de type autre que le type b

3.1. Chez l'enfant

Avant la vaccination anti-Hib, les méningites provoquées par des souches autres que de type b étaient rares. Les souches capsulées non b et les souches non capsulées sont responsables de moins de 5 % des manifestations invasives provoquées par *H. influenzae*.

Les types c et d semblent n'avoir été que très exceptionnellement responsables de méningites. Les types a, e et f sont les plus fréquents.

Les données dans la littérature ne sont pas très abondantes et le plus souvent anecdotiques car si le sérotypage des souches présentait une importance vitale

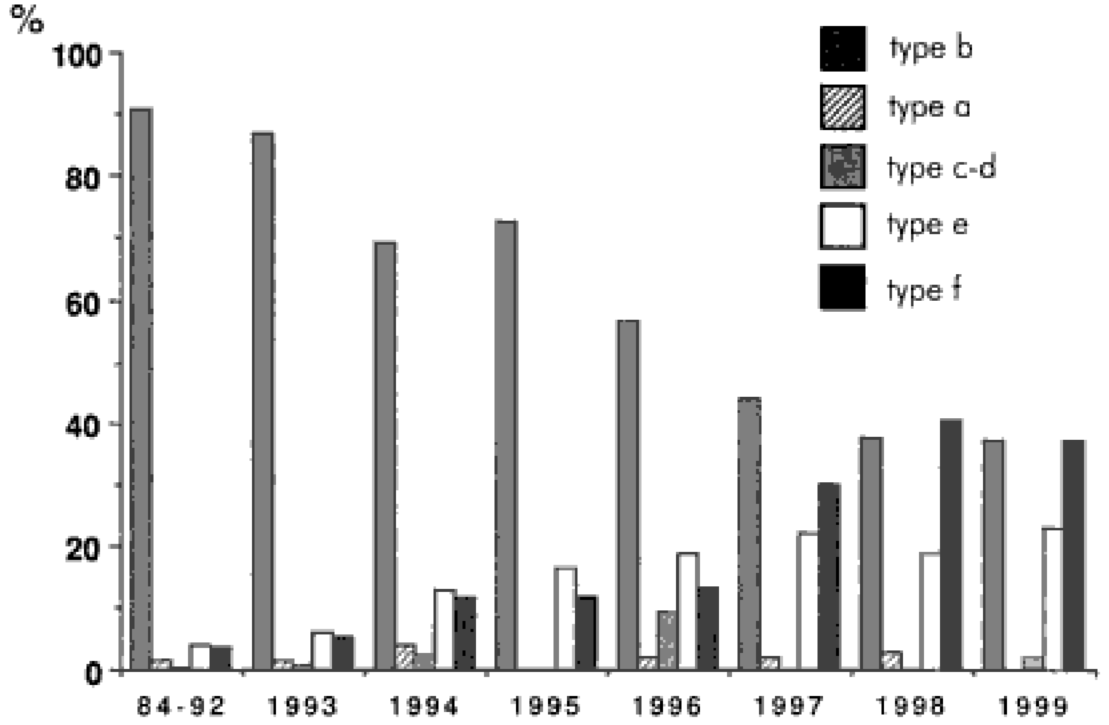


Figure 7. Répartition et évolution des types capsulaires parmi les souches capsulées reçues au Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*, 1984–1999.

lorsque le sérum anti-b était la seule thérapeutique spécifique, l'avènement de l'antibiothérapie efficace a pu rendre le typage des souches beaucoup moins systématique. Il faut attendre les observations réalisées avant et autour de la vaccination pour disposer de données conséquentes.

Les infections par des souches non b ont préexisté à la vaccination anti-Hib et étaient déjà une préoccupation chez ceux qui entrevoyaient le succès futur de la vaccination. Le type a est rarement rencontré (à l'exception de situations particulières en Gambie et Papouasie-Nouvelle-Guinée, avec respectivement 20 et 12 % de méningites provoquées par le type a), le type e est rare, le type f est le plus présent, à défaut d'être fréquent et préoccupant.

À partir de données anglaise (Oxford, 1985–1991) et américaine (six États, 1986), chez l'enfant de moins de 5 ans, lors de manifestations invasives, 94–95 % des souches sont de type b, 1 % ou moins capsulées non b, 5 à 6 % des souches sont non typables. L'incidence des manifestations invasives par souche capsulée non b est inférieure à 1/100 000 enfants de moins de 5 ans et celle par souche non capsulée est de 2,6 à 3/100 000 enfants. Chez le nouveau-né, l'incidence d'infection néonatale par souche non capsulée est de 4,6 pour 100 000 naissances.

En dehors de la période néonatale, la survenue de ces manifestations invasives est liée dans plus de la moitié des cas à des facteurs prédisposants avec, en particulier, un déficit de l'immunité humorale. D'exceptionnels cas ont été décrits, survenant sur shunt de dérivation du LCR.

Au sein de ces manifestations invasives, les méningites sont rares. Elles forment la part incompressible des méningites à *H. influenzae* qui doit rester sous surveillance pour apprécier une éventuelle évolution et l'augmentation d'incidence de l'un ou l'autre type capsulaire.

3.2. Chez l'adulte

Chez les adultes, l'incidence des manifestations invasives observées est variable, de 1,1 à 1,7/100 000 (Atlanta, pays scandinaves). L'incidence du type b chez l'adulte est de 0,2 à 0,3/100 000 adultes, le type b pouvant dans certaines études être responsable de la moitié des cas de manifestations invasives. Parmi celles-ci les méningites sont peu fréquentes. Elles surviennent, comme les manifestations invasives, le plus souvent avec un état pathologique sous-jacent et de nombreux facteurs prédisposants : infections ORL et bronchopulmonaires, déficit immunitaire, cancer, diabète, alcoolisme, traumatisme crânien. Les circonstances de survenue sont donc très nettement différentes de celles décrites chez l'enfant.

Les souches responsables sont capsulées de types b, e ou f, ou non capsulées.

L'exploration des anticorps ou du pouvoir bactéricide du sérum dirigés spécifiquement contre l'un ou l'autre sérotype n'a été que rarement effectuée.

Au cours de ces dernières années, l'attention s'est particulièrement portée sur les sérotypes e et f. *H. influenzae* de type f est responsable de 6 à 9 % des manifestations invasives. Dans une étude multicentrique nord-américaine, l'incidence pour 100 000 habitants, en 1994, est de 0,2 pour le type b, 0,19 pour le type f et 0,5 pour les souches non typables. La proportion des souches capsulées non b responsables de manifestations invasives augmente, mais l'incidence reste en fait inchangée. Le type f ne semble pas être en train d'envahir le vide créé par l'élimination du type b. Il en est de même pour les souches de type e et les souches non capsulées.

La situation observée lors de l'étude européenne réalisée en 1996–1998 montre que, dans les manifestations invasives, les souches capsulées non b ont une incidence très faible, l'incidence des souches non capsulées étant supérieure à celle du type b *(tableau 3)*. La nécessité d'une surveillance continue s'impose pour évaluer toute modification de l'épidémiologie des infections à *H. influenzae*.

4. Évolution de la résistance aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques peut se limiter à l'étude des antibiotiques utilisables dans le traitement et proposés dans la conférence de consensus. La souche doit faire l'objet d'une recherche de β-lactamase. À ce jour, aucune souche productrice de β-lactamase à spectre étendu n'a été décrite chez *H. influenzae*. Les souches de moindre sensibilité aux β-lactamines (dites résistantes à l'ampicilline sans production de β-lactamase) sont peu fréquentes et la résistance est plus souvent observée chez des souches non capsulées isolées de la sphère ORL ou d'infections bronchopulmonaires chez des patients infectés chroniques. Dans ce cas, la faible perte d'activité des céphalosporines de troisième génération ne semble pas devoir diminuer l'efficacité du traitement. En cas de doute, il y a lieu de déterminer les CMI du céfotaxime ou de la ceftriaxone.

Tableau 3. Situation épidémiologique pendant la période post-vaccinale en Europe (1996–1998). Manifestations invasives à *H. influenzae* : incidence annuelle pour 100 000 habitants.

Population totale			
	Souches de type b	**Souches non capsulées**	**Souches capsulées non b**
1996	0,17	0,25	
1997	0,16	0,25	0,035
1998	0,14	0,30	
Enfants de moins de 15 ans			
	Souches de type b	**Souches non capsulées**	**Souches capsulées non b**
1996	0,73	0,66	
1997	0,60	0,37	0,037
1998	0,45	0,27	

La recherche du gène *TEM* a été proposée par PCR directement dans le LCR mais sans suite pratique.

Avant la vaccination, la production de β-lactamase chez les souches de type b responsables de méningites concernait plus de 50 % des souches. Cette production de β-lactamase était rarement (5 %) accompagnée de la résistance au chloramphénicol, les souches restant sensibles au céfotaxime et à la ceftriaxone. En *figure 8* est montrée l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches responsables de méningites reçues au CNR des *Haemophilus influenzae* pendant une période de 11 ans (1990–2000).

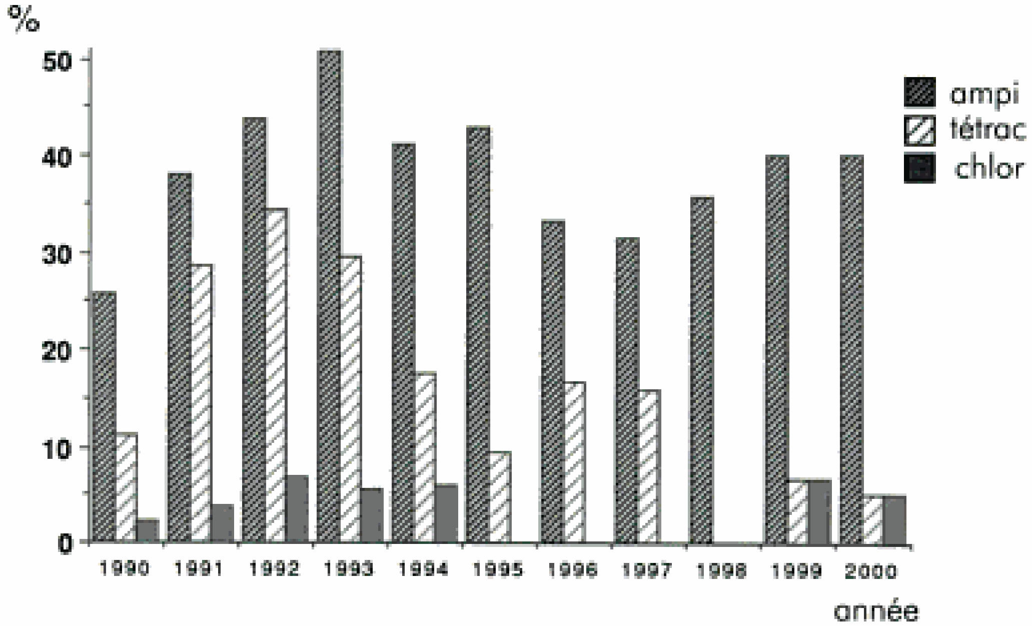


Figure 8. Résistance aux antibiotiques chez les souches isolées lors de méningites (souches reçues au Centre national de référence des Haemophilus influenzae 1990–2000).

Actuellement, il est difficile d'anticiper sur la résistance aux antibiotiques des souches responsables de méningites et paradoxalement l'incidence des souches résistantes est plutôt en diminution (souches non capsulées, autres types capsulaires). Il y a lieu cependant de continuer la surveillance de la sensibilité des souches invasives afin de déceler rapidement l'intervention de mécanismes de résistance pouvant remettre en question les schémas thérapeutiques actuels (céfotaxime 200 à 300 mg·kg^{-1}·j^{-1} en quatre perfusions ou ceftriaxone 70 à 100 mg·kg^{-1}·j^{-1} en une ou deux injections par voie intraveineuse).

5. Conclusion

Le succès de la vaccination anti-*Haemophilus influenzae* de type b sera à inscrire au tableau d'honneur de la médecine des années 1990. L'expérience acquise ne doit pas faire oublier que le vaccin ne protège pas contre toutes les méningites à *H. influenzae* et qu'il y a lieu de rester en alerte afin de déceler sans délai tout nouvel aspect épidémiologique de la maladie.

Pour en savoir plus

Booy R, Kroll J. Is *Haemophilus influenzae* finished? J Antimicrob Chemother 1997; 40: 149-53.

Dabernat H, StahL JP, Goulet V et le Groupe d'étude de la ligue française pour la prévention des maladies infectieuses. Méningites bactériennes en France. Étude dans six départements métropolitains en 1995–1997. Med Mal Infect 2000; 30: 588-94.

Daum R, Van Alphen L. Epidemiology, pathogenesis, and prevention of Haemophilus influenzae disease. J Infect Dis 1992 : 165 (suppl 1): S1-S206.

Expertise collective Inserm. Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. Paris: Inserm; 1996.

Fothergill L, Wright J. Influenzal meningitis. The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol 1932; 24: 273-84.

Foxwell AR, Kyd JM, Cripps AW. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: pathogenesis and prevention. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 294-308.

Jordens JM, Slack PEM. *Haemophilus influenzae*: then and now. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 935-48.

Moxon EW. The carrier state: *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 1986 : 18: S17-S24.

Neuvième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. Texte court. Février 1996, Saint-Étienne. Med Mal Infect 1996; 24: suppl fév: 1-8.

Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. J Exp Med 1931; 53: 471-92.

Ramsay M. An evaluation of *Haemophilus influenzae* type B (HiB) vaccination and description of risk factors for HiB vaccine failure in Europe, 1996–1998. Final report. London: PHLS; 1999.

Ritchie J. On meningitis associated with an influenza-like Bacillus. J Path Bact 1910; 14: 615-27.

Sell SHW, Wright P. *Haemophilus influenzae*: epidemiology, immunology, and prevention of disease. New York: Elsevier Biomedical; 1982.

Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Lerner PI et al. *Haemophilus influenzae* meningitis: the spectrum of disease in adults. Medicine 1982; 61: 74-85.

Ward JI. Invasive infections due to *Haemophilus influenzae* serotype f (Hif). Is Hif an emerging pathogen? Clin Infect Dis 1996; 22: 1077-8.

Wenger J. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccines on the epidemiology of bacterial meningitis. Infect Agents Dis 1994; 2: 324-32.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Épidémiologie des infections invasives à méningocoque

Bilan du Centre national de référence

Jean-Michel Alonso, Muhamed-Kheir Taha

- Bilan des infections à *Neisseria meningitidis*
- Épidémiologie des infections à *N. meningitidis*
- Surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis*
- Diagnostic moléculaire des infections à *N. meningitidis*

Neisseria meningitidis est un agent majeur d'infections systémiques sévissant dans le monde entier. Celles-ci se manifestent par des méningites (environ 30 % des méningites bactériennes aiguës de l'enfant et de l'adulte) et des méningococcémies (septicémies), ainsi que des arthrites et des péricardites. Les méningococcémies peuvent se compliquer de *purpura fulminans* et de choc septique mortel. Les infections méningococciques constituent de ce fait des urgences majeures en pathologie infectieuse. Le traitement antibiotique (β-lactamines) est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries (parfois quelques heures), mais la cascade inflammatoire du choc septique accompagnant les signes de *purpura fulminans* ne peut être contrée par aucun traitement spécifique à ce jour. Cette dualité de la maladie, processus infectieux inaugural aisément curable/complication septique incurable, impose un algorithme diagnostique urgent, d'une part, et la recherche de nouvelles thérapies du sepsis, d'autre part. Les méningites bactériennes aiguës de l'enfant et de l'adulte présentent de nombreuses caractéristiques pathogéniques communes *(tableau 1)*. Ce sont des infections dues à des espèces bactériennes habituellement commensales du tractus respiratoire supérieur de l'homme. Sous des conditions encore mal élucidées, impliquant à la fois des déterminants de virulence des bactéries et des déficits ou altérations de l'immunité innée de l'hôte *(tableau 2)*, la colonisation des épithéliums respiratoires est suivie d'une translocation vers les vaisseaux sanguins créant la bactériémie, puis éventuellement l'invasion des espaces méningés sous-arachnoïdiens. Mais les méningococcies ont, en outre, un potentiel de transmission de malade ou même de porteur asymptomatique à receveur non immun qui impose une surveillance constante pour la prévention des épidémies.

Tableau 1. Caractéristiques pathogéniques des méningites bactériennes aiguës.

Principaux agents responsables

- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*

– bactéries commensales des voies respiratoires
– extracellulaires, capsulées
– colonisant les épithéliums muqueux
– autolytiques et spontanément compétentes à la transformation génétique

Processus infectieux

1) Infection de l'épithélium respiratoire :
– adhésion, colonisation, prolifération in situ,
– échappement à la phagocytose primaire
– translocation vers les vaisseaux sanguins

↓

2) Bactériémie : → choc septique

↓

3) Franchissement de la barrière hématoméningée

Tableau 2. Facteurs de résistance ou de sensibilité de l'hôte exposé à *N. meningitidis*.

Immunité naturellement acquise

- Mère–enfant (IgG transplacentaires, IgA du colostrum)
- Immunisations hétérospécifiques :
  - *Neisseria* commensales du rhinopharynx (*N. lactamica*, etc.)
  - *Escherichia coli* K1, *N. meningitidis* sérogroupe B
- Immunisations spécifiques : infections inapparentes ; ~ 10 % porteurs asymptomatiques

Facteurs de prédisposition de l'hôte

- Immuno-immaturité du nouveau-né
- Immunosénescence
- Immunodéficience acquise :
  - VIH
  - Grippe
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - Traitements immunosuppresseurs
- Densité des populations, promiscuité (collectivités)
- Déficit homozygote en complément et système properdine
- Déficits en IgG
- Déficits génétiques en récepteurs pour le fragment Fc des IgG

1. Bilan des infections à *Neisseria meningitidis* d'après les données du Centre national de référence des méningocoques (CNRM)

Les activités d'expertises bactériologiques réalisées au CNRM sont présentées au *tableau 3*. Le réseau de correspondants nationaux comporte 580 laboratoires hospitaliers ou privés qui nous adressent leurs souches pour confirmation et détermination du groupe antigénique capsulaire (sérogroupe) et détermination du sérotype et sous-type et antibiogramme de référence. En cas de cas groupés ou de suspicion d'épidémie, les souches sont comparées par analyses et séquençages moléculaires.

Tableau 3. Analyses effectuées par le CNRM : genre Neisseria (diplocoques à Gram négatif).

Genre et espèce	Techniques
Neisseria spp.	Identification bactériologique. Antibiogramme standardisé + CMI pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime
N. meningitidis	Diagnostic et typages antigéniques. Sérogroupe : A, B, C, Y, W135, et sérogroupes rares. Séro- et sous-typages
	Diagnostic par amplification génique. PCR et séquençage (en cas d'échec de la culture)
	Typages moléculaires (études épidémiologiques) : *multilocus enzyme electrophoresis*. Électrophorèse en champ pulsé (PFGE). *Multilocus sequence typing*

Environ 1 000 souches bactériennes sont adressées au CNRM chaque année pour identification ou typages complémentaires. Parmi celles-ci, environ 800 correspondent à des souches de *N. meningitidis* isolées de sites anatomiques divers *(tableau 4)*. La signification des isolements d'origine respiratoire reste problématique lorsque les arguments cliniques, radiologiques et de bactériologie quantitative ne permettent pas de distinguer une infection commensale d'une authentique infection bronchopulmonaire primaire. La présence de *N. meningitidis* dans des prélèvements vaginaux, le plus souvent de découverte fortuite parmi une flore polymicrobienne, pose néanmoins la question d'un éventuel portage chez la femme enceinte, source potentielle de la contamination néonatale évoquée ci-dessous. En revanche, les données concernant les infections systémiques (méningites et méningococcémies) sont bien documentées. Les souches de *N. meningitidis* sont caractérisées au CNRM par des approches phénotypiques et génotypiques. Les souches isolées des porteurs sont très hétérogènes et différentes des souches isolées des cas invasifs.

Tableau 4. Distribution des sérogroupes de *N. meningitidis* selon l'origine du prélèvement (1394 souches étudiées en 1998 et 1999).

Produit	N° souches (%)	Sérogroupe								
		A	B	C	Y	X	Z	29E	W135	Non groupable
LCR	614 (44)	18	440	122	18	1			14	1
Sang	248 (17,7)		148	47	25	3	1	7	16	1
Liquide articulaire	8 (0,6)		5	2					1	
Biopsie cutanée	2 (0,14)				1	1				
Rhinopharynx	201 (14,4)		105	12	23	2	11	18	16	14
Sinus	7 (0,5)		3		1		2			1
Produit d'expectoration	211 (15)		89	20	30	4	12	14	31	11
Prélèvement bronchique protégé	29 (2)		7		3	1	2		3	13
Lavage alvéolaire	12 (0,9)	1	6	1	1		1	2		
Brossage alvéolaire	5 (0,36)		1	1	1			2		
Autre : prélèvement respiratoire	19 (1,4)		8	4	1			1	3	2
Œil	22 (1,6)		7	6			2	4	1	2
Prélèvement vaginal	11 (0,8)		1	1	3			3	2	1
Urètre masculin	5 (0,36)			3	1			1		

2. Épidémiologie des infections à *N. meningitidis*

2.1. Incidence des infections à *N. meningitidis*

L'incidence mondiale des méningites et méningococcémies varie de 1 à 10/100 000 selon les contrées, avec des taux de mortalité pouvant atteindre 10 % d'après l'OMS.

En France, les données disponibles sur l'incidence des infections systémiques confirmées d'après le nombre de souches adressées au CNRM montrent une incidence globalement stable inférieure à 1/100 000 depuis 11 ans *(figure 1)*. Les cas restent sporadiques et, malgré quelques cas en surnombre dans certaines régions, il n'y a pas d'épidémie. Cette incidence est parmi les plus faibles au monde. Les mesures de prophylaxie de l'infection des sujets-contacts d'un cas index, appliquées dès la déclaration obligatoire par les médecins de la Ddass, vaccination des sujets-contacts en cas de méningite ou méningococcémie à *N. meningitidis* des sérogroupes A ou C, et antibioprophylaxie dans tous les cas, selon la circulaire de la DGS de 1990 (BEH nº 7, 1990), ont un impact évident sur l'efficacité du contrôle, l'absence d'épidémie et la rareté des cas secondaires (le pourcentage des cas secondaires est de l'ordre de 2 %).

La proportion des différents sérogroupes des souches de *N. meningitidis* isolées d'infections systémiques reste également stable. Les données moyennes concernant les souches isolées d'infections systémiques de 1989 à 1999 montrent que le sérogroupe B est dominant (67 %) suivi par le sérogroupe C (26,5 %), et le sérogroupe Y (3,5 %). Les souches du sérogroupe W135 sont isolées depuis

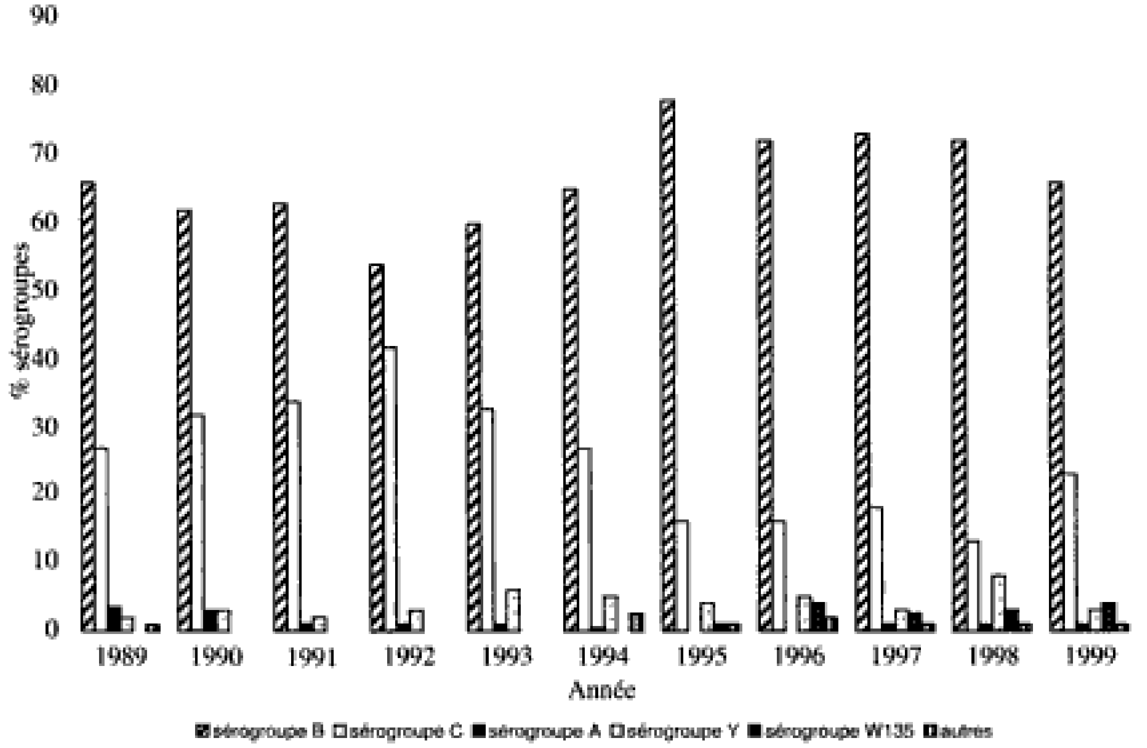


Figure 1. Proportion des différents sérogroupes de N. meningitidis isolés d'infections systémiques (1989-1999).

Tableau 5. Fréquence des souches de N. meningitidis isolées d'infections systémiques (nombre de souches).

Année	Sérogroupe B	Sérogroupe C	Sérogroupe A	Sérogroupe Y	Sérogroupe W135	Autres sérogroupes
1989	262	107	14	7		4
1990	230	118	11	10		4
1991	254	137	3	7		1
1992	246	191	3	11		1
1993	257	143	3	22		3
1994	241	100	2	16	1	5
1995	255	56	0	12	3	3
1996	262	69	1	14	13	2
1997	268	73	3	9	6	2
1998	298	71	2	27	10	2
1999	287	92	2	15	16	3

1994 et leur fréquence semble augmenter pour atteindre 3,85 % en 1999 *(tableau 5)*. Les souches de sérogroupe A sont devenues rares. Les isolements récents correspondent à des cas survenant chez des patients de retour d'un séjour en Afrique, ce qui impose une vigilance attentive à l'égard de tout voyageur. L'incidence saisonnière des méningites et méningococcémies présente une recrudescence hivernale pour laquelle le rôle de facteurs favorisants des viroses et mycoplasmoses respiratoires est suspecté *(figure 2)*.

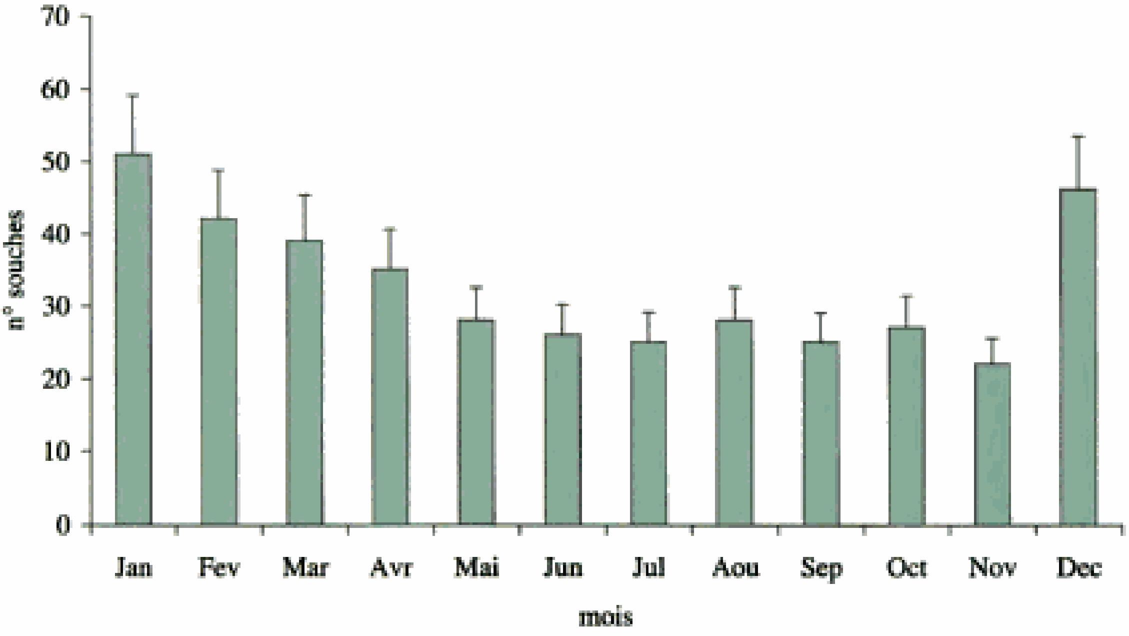


Figure 2. Fréquence mensuelle d'isolement des souches de méningocoques d'infections systémiques (1996-1999).

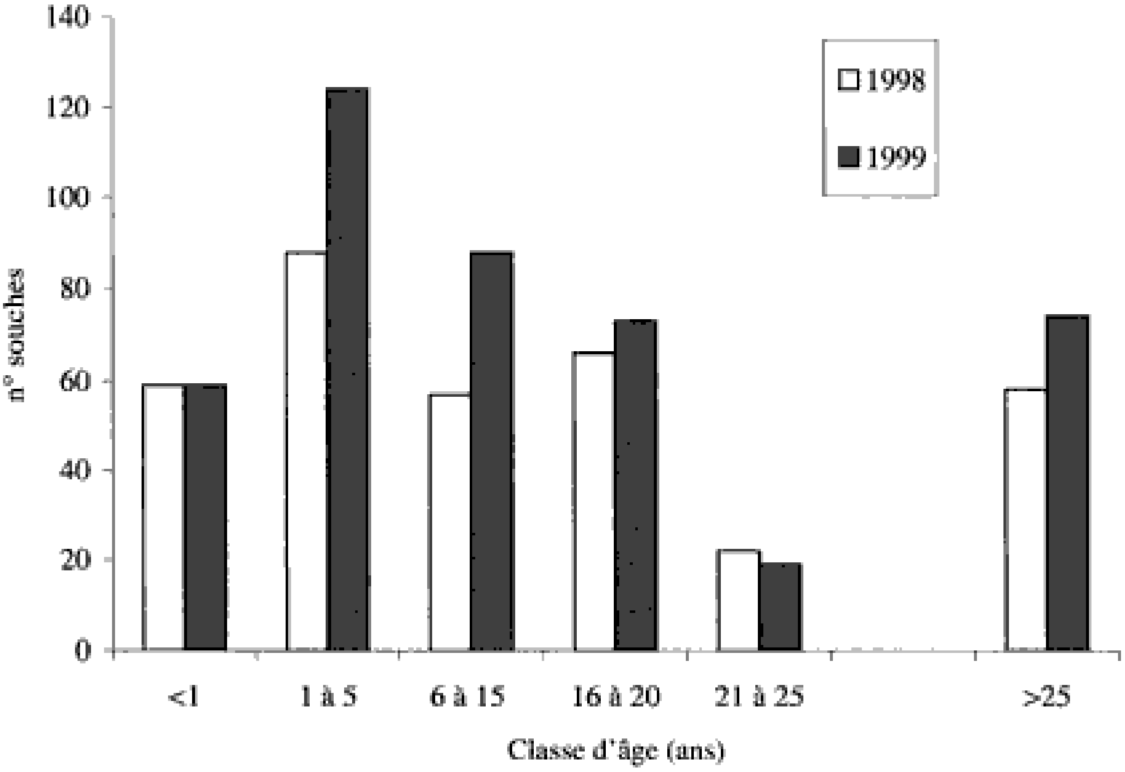


Figure 3. Fréquence des méningococcies par classe d'âge (1998 et 1999).

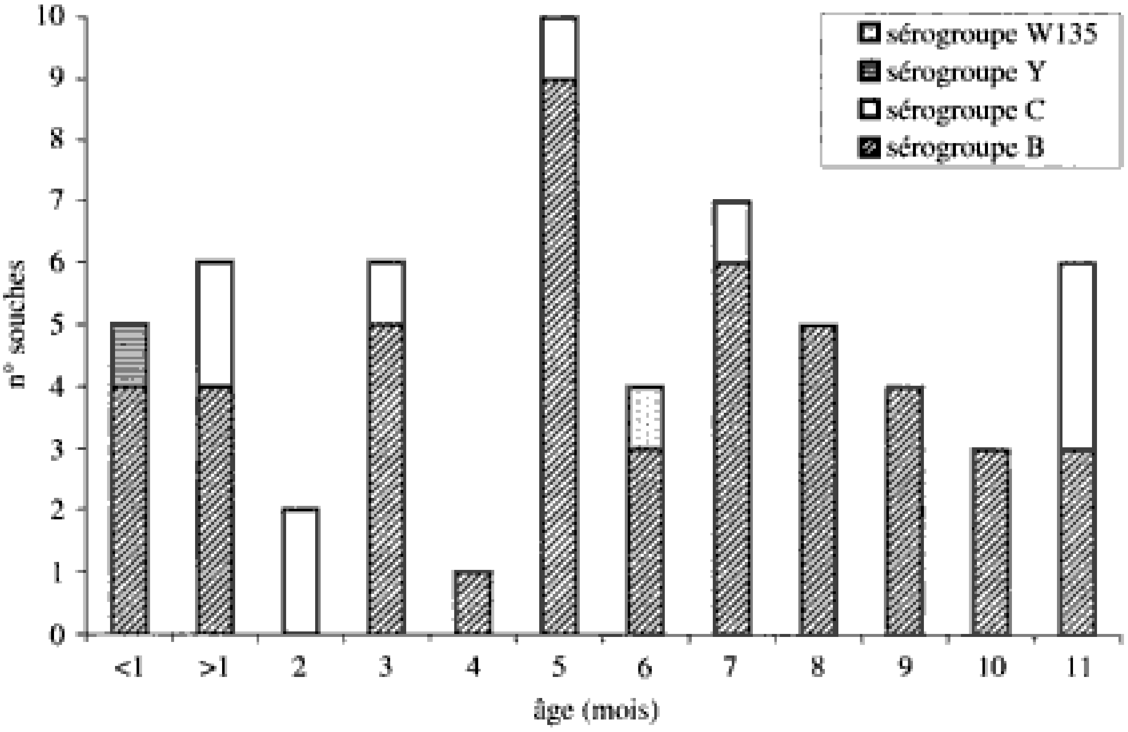


Figure 4. Fréquence des isolements de *N. meningitidis* d'infections systémiques chez des enfants de moins de 1 an (1999).

2.2. Populations cibles des méningococcies systémiques

L'examen du nombre de souches isolées d'infections systémiques dans les différentes classes d'âges confirme les données épidémiologiques admises : forte incidence chez l'enfant d'âge préscolaire, puis immunisation naturelle progressive ; les infections de l'adulte et du sujet âgé survenant généralement au décours d'affections entraînant un déficit immunitaire *(figure 3)*. Le cas des enfants de moins de 1 an, et particulièrement des nouveau-nés pose les problèmes de l'origine de la contamination d'une part et de l'absence d'immunité maternelle passivement acquise d'autre part, alors que les adultes sont considérés comme immuns *(figure 4)*.

2.3. Mortalité par méningite ou méningococcémie

Trente-deux cas de méningococcies mortelles ont été recensés en 1998 (taux de létalité de 8,3 %) et 22 en 1999 (5 %). Les souches incriminées étaient des sérogroupes B ou C et de sérotypes et sous-types divers. Dans quinze cas sur trente-deux en 1988 et quatorze cas sur vingt-deux en 1999, un méningocoque du sérogroupe C était incriminé, ce qui conforterait la réputation de virulence élevée associée à ce sérogroupe, malgré l'absence d'identification de déterminants pathogéniques particuliers.

3. Surveillance de la sensibilité de *N. meningitidis* aux antibiotiques

La *figure 5* montre les profils de sensibilité des souches de *N. meningitidis*, isolées de divers sites de prélèvement en 1998 et 1999, à la pénicilline G, à la rifampicine et la spiramycine (antibiotiques d'intérêt thérapeutique ou prophylactique). Une seule souche isolée d'un prélèvement rhinopharyngé d'un patient ayant reçu des traitements répétés par des β–lactamines était résistante à la pénicilline G, mais sensible à l'amoxicilline – acide clavulanique et aux céphalosporines. Cette résistance n'était pas liée à l'acquisition d'une β–lactamase. Les autres données de l'antibiogramme montrent que toutes les souches étaient sensibles au céfotaxime et à la ceftriaxone, au chloramphénicol, et à la ciprofloxacine. Elles étaient toutes résistantes à la streptomycine, et 70 % étaient résistantes aux sulfamides.

Les β-lactamines et, en particulier encore à ce jour, la pénicilline G restent le traitement de choix des méningococcies. L'expérience de leur utilisation montre leur grande efficacité lorsqu'elles sont administrées dès les premiers signes cliniques évocateurs. Cependant, la diminution de sensibilité des méningocoques à la pénicilline doit être systématiquement recherchée pour dépister le risque d'apparition de souches résistantes, comme dans le cas du pneumocoque. Les déterminations des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G par les méthodes de référence sur milieu G et par E-test sont systématiquement

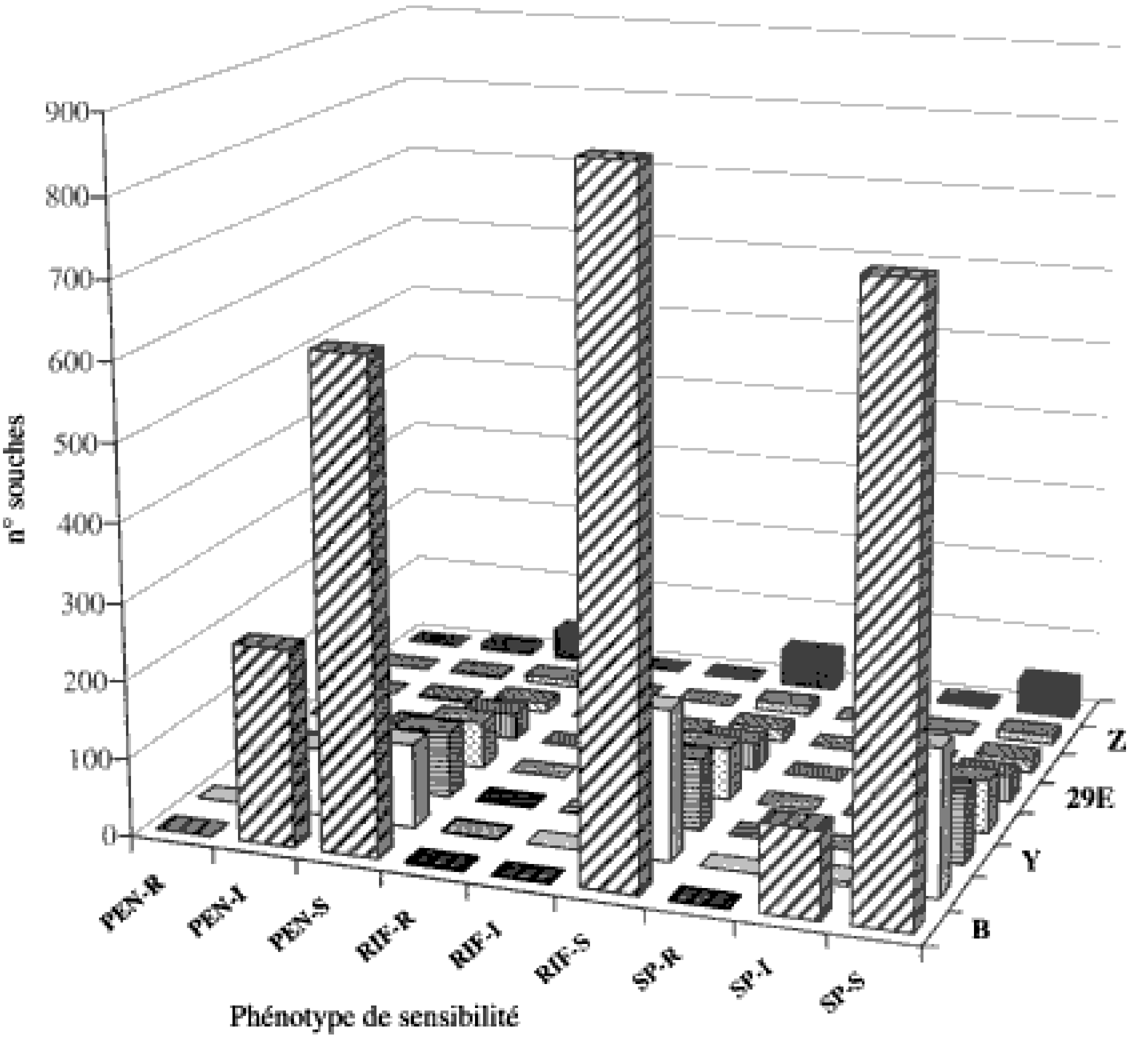


Figure 5. Sensibilité à la pénicilline G, à la rifampicine et la spiramycine des souches de *N. meningitidis* reçues au CNRM en 1998–1999 (tous prélèvements).

effectuées. La standardisation des conditions techniques de réalisation de ces déterminations est primordiale car des discordances apparaissent parfois entre laboratoires selon le milieu de culture, la densité de l'inoculum bactérien et les conditions d'incubation. Les distributions des valeurs de CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime parmi les souches de méningococcies systémiques des sérogroupes B, C et W135 et Y sont présentées à la *figure 6*. En ce qui concerne la pénicilline G et l'ampicilline, les CMI sont égales ou supérieures à 0,125 mg/L pour environ un tiers des souches des quatre sérogroupes les plus fréquents, sans jamais atteindre cependant le seuil critique de 1 mg/L, équivalent à la concentration dans le LCR lors de traitements aux doses habituellement utilisées. L'évolution du pourcentage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G est présentée à la *figure 7*. Toutes les souches sont sensibles au céfotaxime qui est avec la ceftriaxone le traitement d'urgence communément recommandé. Aucune souche de *N. meningitidis* β–lactamase (céfinase) positive n'a été caractérisée.

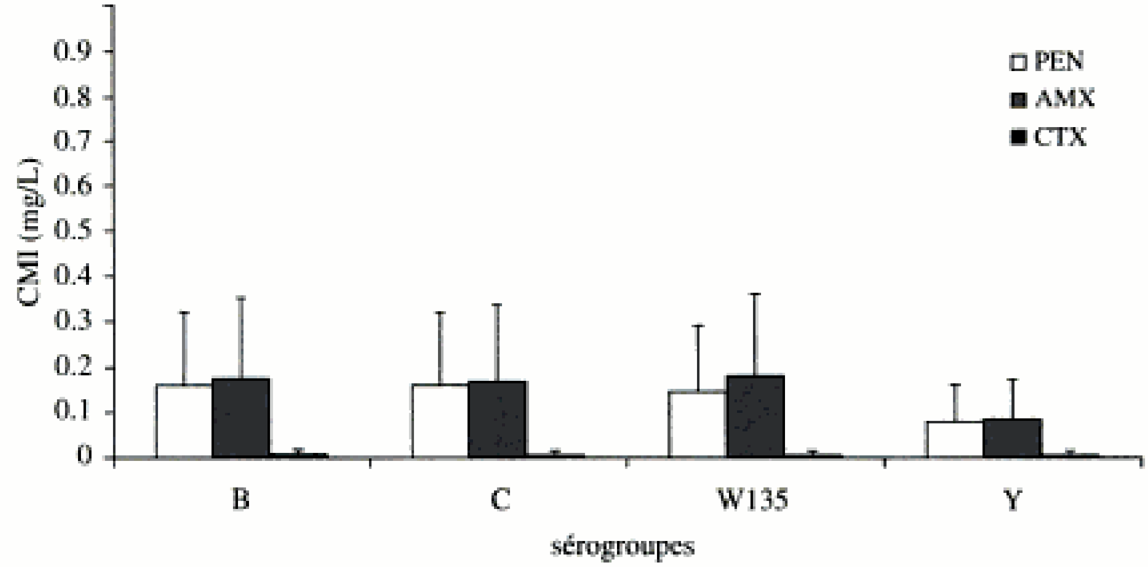


Figure 6. CMI$_{90}$ de la pénicilline G (PEN), de l'amoxicilline (AMX) et du céfotaxime (CTX) des souches des principaux sérogroupes de *N. meningitidis* isolées d'infections systémiques (1998–1999).

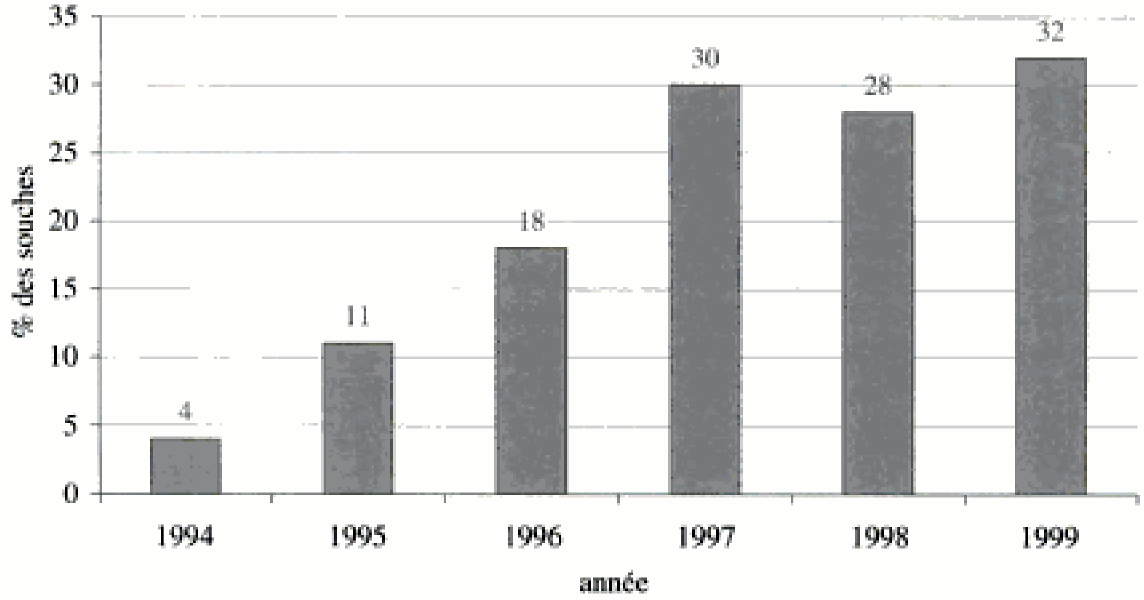


Figure 7. Évolution du pourcentage des souches de *N. meningitidis*, isolées d'infections systémiques, de sensibilité diminuée à la pénicilline G (CMI > 0,125 mg/L).

Dans une étude du polymorphisme du gène *penA* sur 25 souches de *N. meningitidis*, incluant 13 souches sensibles à la pénicilline (CMI < 0,125 mg/L) et 12 souches de sensibilité diminuée (1 mg/L > CMI ≥ 0,125 mg/L), d'origines géographiques, de phénotypes (sérogroupe, sérotype, sous-type) et de sites de prélèvements différents, nous avons observé que, pour des génotypes différents, définis d'après les profils de restriction des gènes *pilA* et *pilD*, les souches dont la CMI de la pénicilline G était inférieure à 0,125 mg/L (pen^S) portaient un allèle du gène *penA* identique, alors que les gènes *penA* des souches présentant des CMI supérieures (pen^{I}) avaient des séquences considérablement remaniées. La transformation de souches pen^{S} en souches pen^{I} a été obtenue par transformation in vitro avec l'ADN total ou avec les produits d'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) des gènes *penA* de souches pen^{I} ou par co-culture de souches des deux génotypes, suggérant une corrélation unique entre les altérations de *penA* et l'expression d'une moindre sensibilité à la pénicilline. La détection de telles altérations génomiques va devenir indispensable lorsque les techniques d'amplification génique permettront de réaliser un diagnostic étiologique de méningococcie rapide et fiable, sans culture et directement à partir du produit pathologique.

Le contexte épidémiologique actuel reste favorable à l'utilisation de la pénicilline G. Elle ne semble cependant guère être utilisée en France, la pratique usuelle étant en fait d'injecter en première intention une céphalosporine de troisième génération. L'émergence de souches pen^{I} ne correspond pas à l'expansion d'un clone particulier, mais probablement à des événements de recombinaisons induits par la pression sélective de l'antibiothérapie empirique. L'incidence progressivement croissante de variants de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée aux pénicillines qui pourrait évoluer parallèlement à l'augmentation des souches de pneumocoques polyrésistantes, sous l'influence des mêmes pressions de sélection, impose une vigilance constante.

4. Le diagnostic moléculaire des infections à *N. meningitidis*

Les infections méningococciques par leur gravité et leur contagiosité nécessitent un diagnostic immédiat, des traitements et prophylaxies adaptés ainsi qu'un contrôle épidémiologique rigoureux. L'isolement du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste délicat à cause de la fragilité de ces bactéries. En outre, l'antibiothérapie précoce, recommandée dès l'apparition de signes cliniques évocateurs de méningococcie, risque d'inhiber toute possibilité de culture. La recherche des antigènes capsulaires solubles est peu sensible et parfois non spécifique. Des réactions croisées avec les antigènes de nombreuses autres espèces bactériennes ont été décrites.

L'approche globale de diagnostic et de caractérisation de *N. meningitidis* fondée sur l'amplification de plusieurs gènes, directement à partir des prélèvements biologiques (sang, liquide céphalorachidien, etc.) permet l'identification de *N. meningitidis* par l'amplification du gène de régulation *crgA*, puis la prédiction du sérogroupe de la souche incriminée, par l'amplification du gène *siaD* de la biosynthèse de la capsule (sérogroupes B, C, Y/W135) ou l'amplification du gène *mynB* de la cassette impliquée dans la biosynthèse des polyosides capsulaires du sérogroupe A. La prédiction du sérogroupe est essentielle pour la prise en charge d'une infection à méningocoque lors de la prescription des mesures préventives dans l'entourage du malade. En effet, une vaccination, complétant la chimioprophylaxie systématique, est préconisée uniquement lorsque le cas index est dû à une souche des sérogroupes A, C, Y ou W135. Il n'existe pas de vaccin contre les autres sérogroupes, et notamment contre le sérogroupe B.

5. En résumé

Le nombre de souches de *N. meningitidis*, isolées d'infections systémiques, adressées au CNRM chaque année depuis 1989, a été en moyenne de 390 ± 34, indiquant une situation endémique stable. Le sérogroupe B est le plus fréquent, suivi par le sérogroupe C. Les sérogroupes Y et W135 semblent en accroissement depuis 1995 et méritent donc une vigilance particulière. Les développements de techniques de diagnostic et de typage génétiques permettront de mieux affiner la surveillance et le contrôle des méningococcies, même dans les cas où l'isolement par culture a échoué. La sensibilité aux β-lactamines doit être rigoureusement surveillée et les recherches sur les altérations de séquence du gène *penA* permettront de mieux surveiller cette évolution.

Pour en savoir plus

Caugant D. Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. APMIS 1998; 106: 505-25.

Conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Les méningites purulentes communautaires. Med Mal Infect 1996; 26: 1-8.

Guibourdenche M, Riou JY. Méthodes de laboratoire: *Neisseria* et *Branhamella*. Commission des Laboratoires de référence et d'expertise. Paris: Institut Pasteur; 1992. p. 88-91.

Hieber JP, Nelson JD. A pharmacologic evaluation of penicillin in children with purulent meningitis. N Engl J Med 1977 ; 297: 410-13.

Hubert B, et al. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. J Infect Dis 1992; 166: 542-5.

Nicolas P, Cavallo JD, Fabre R, Martet G. Standardization of the *Neisseria meningitidis* antibiogram. Detection of strains relatively resistant to penicillin. Bull World Health Org 1998; 76: 393-400.

Quagliarello VJ, Scheld WM. Drug therapy: treatment of bacterial meningitis. N Eng J Med 1997; 336: 708-16.

Taha MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 2000; 38: 855-7.

Van Deuren M, Brandzaeg P, Van Der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 144-66.

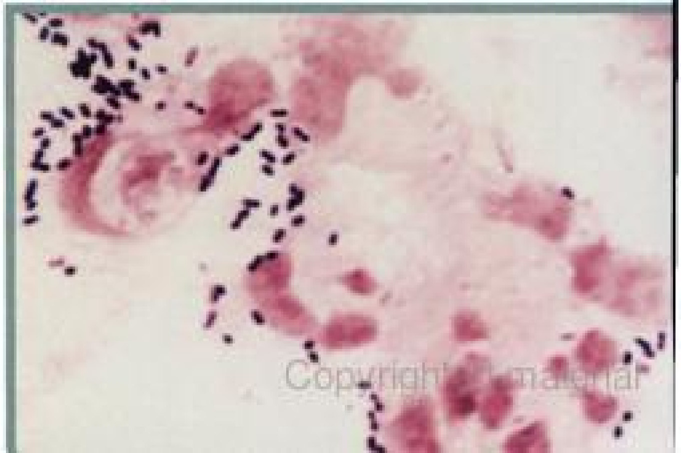
World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines, 2^e éd. Genève: WHO; 1998.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Diagnostic bactériologique et suivi biologique des méningites bactériennes

Frédéric Fitoussi, Patricia Mariani-Kurkdjian

- Étude du liquide céphalorachidien
- Autres examens biologiques



Copyright material

La méningite infectieuse est une atteinte du système nerveux central limitée aux méninges par opposition à la méningo-encéphalite touchant le parenchyme cérébral.

Les méningites infectieuses se répartissent en trois groupes : les méningites virales généralement bénignes et d'évolution spontanée favorable, les méningites fungiques, rares et le plus souvent liées à une immunodépression, et enfin les méningites bactériennes.

Parmi les méningites bactériennes, on distingue les méningites iatrogènes généralement associées à un contexte neurochirurgical, et les méningites communautaires. L'épidémiologie de ces dernières varie selon l'âge du patient (*tableau 1*). En pédiatrie, il a été observé cette dernière décennie à la fois une décroissance majeure des cas de méningites à *Haemophilus influenzae* sérotype b (du fait de l'instauration de la vaccination anti-*H. influenzae* sérotype b) et une augmentation des méningites à *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée aux β-lactamines. Lors de méningites iatrogènes, les germes en cause sont le plus souvent des staphylocoques dorés ou coagulase négative, et des bacilles à Gram négatif (entérobactéries ou bacilles non fermentant).

Si le diagnostic de méningite est initialement envisagé sur des arguments cliniques, l'élément décisif pour affirmer une méningite repose sur l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). Il s'agit toujours d'un examen d'urgence à traiter le plus rapidement possible.

1. Étude du LCR

1.1. Prélèvement

Le prélèvement de LCR se fait habituellement par ponction lombaire (PL) dans l'espace L4-L5 ou L5-S1. Exceptionnellement, chez le nouveau-né, le prélèvement peut se faire par ponction transfontanellaire ou par ponction ventriculaire directe.

L'indication d'une PL est posée dans différents contextes :

– syndrome méningé ;

– en cas d'infection maternofœtale, pour éliminer toute atteinte méningée secondaire ;

– une PL de contrôle est parfois recommandée 36 à 48 h après le début de l'antibiothérapie, pour vérifier l'efficacité du traitement antibiotique, un retard de stérilisation du LCR étant associé à la survenue de séquelles neurologiques.

Tableau 1. Épidémiologie bactérienne des méningites en fonction de l'âge.

Nouveau-né	Enfant 3 mois–2 ans	Enfant 2 à 15 ans Adulte jeune	Adulte âgé
Streptocoque groupe B	*S. pneumoniae*	*N. meningitidis*	*S. pneumoniae*
E. coli	*N. meningitidis*	*S. pneumoniae*	*L. monocytogenes*
L. monocytogenes			*N. meningitidis*

C'est le cas notamment des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux β-lactamines, et des méningites néonatales ;
– une PL de contrôle est également préconisée en cas de méningites néonatales, 48 h après la fin du traitement.

1.2. Démarche diagnostique

Le LCR est recueilli dans trois tubes à hémolyse stériles pour distinguer une hémorragie méningée d'une éventuelle brèche vasculaire locale lors du prélèvement. Il fait l'objet d'analyses biochimiques, cytologiques et bactériologiques. Du fait de l'importance du diagnostic, de la fragilité des bactéries à tout écart de température, et en raison de la lyse rapide des polynucléaires, le LCR aussitôt prélevé, devra être acheminé au laboratoire pour analyses, à l'abri du froid.

1.2.1. Examen macroscopique

La première étape de l'analyse consiste à noter l'aspect du liquide. Le LCR normal est limpide et classiquement dit « eau de roche ». Différents aspects pathologiques peuvent être observés : eau de riz (ou trouble ; à partir d'environ 200 éléments/mm^3), xanthochromique, hématique, voire hémorragique. En cas de PL hémorragique, l'aspect xanthochromique du LCR après centrifugation peut témoigner d'une hémorragie méningée ancienne.

1.2.2. Analyse biochimique

Deux paramètres sont systématiquement dosés dans le LCR : la glycorachie et la protéinorachie.

La glycorachie doit toujours être déterminée simultanément à la glycémie, une glycorachie normale étant égale aux deux tiers de la glycémie. Une hypoglycorachie est généralement associée à une méningite bactérienne. Cependant, une hypoglycorachie est parfois observée lors de méningites ourliennes, de méningites à Entérovirus, de chorioméningites lymphocytaires, de méningo-encéphalites herpétiques ou à CMV, de certaines méningites carcinomateuses, lors d'hémorragies méningées ou au cours des sarcoïdoses. La glycorachie est le premier paramètre à se normaliser dans la PL de contrôle, la persistance d'une hypoglycorachie étant de mauvais pronostic, et pouvant témoigner d'une ventriculite.

Les valeurs normales de la protéinorachie sont comprises entre 0,10 et 0,45 g/L, ces valeurs étant cependant plus élevées en période néonatale jusqu'à deux mois *(tableau 2)*. Lors de méningites purulentes la protéinorachie varie entre 1 et 5 g/L, et l'hyperprotéinorachie peut persister deux à trois semaines après le début de la méningite. Au cours du traitement, la protéinorachie est plus longue à se normaliser que la glycorachie ou la réaction cellulaire.

Des hyperprotéinorachies sont également observées dans certaines pathologies neurologiques, mais le contexte clinique diffère de celui des méningites.

Par ailleurs, en cas de suspicion de méningite tuberculeuse (BK), le dosage des chlorures montre une hypochlorurachie (normale : 110–120 mEq/L).

Enfin, en cas de suspicion de méningite virale [en particulier à virus Echo, Coxsackie, oreillons, CMV, VZV de même qu'en cas d'encéphalite herpétique, il y a augmentation de l'interféron α du LCR au début des signes cliniques (normale

Tableau 2. Caractéristiques du LCR normal en fonction de l'âge.

	Aspect	Cellules par mm³		Protéines (g/L)
		Moyenne	Écart	
Prématuré	Jaune ou rosé	9	0–29	0,65–1,50
Nouveau-né à terme Première semaine de vie	Incolore ou xanthochromique	8	0–22	0,2–1,70
0–4 semaines	Incolore et limpide	11	0–50	0,35–1,89
4–8 semaines	Incolore et limpide	7	0–50	0,19–1,21
Plus de 6 semaines	Incolore et limpide	2	–	0,20–0,45

< 2 UI). Ce dosage est principalement réalisé par méthode biologique (culture cellulaire). Le dosage de l'interféron α doit être interprété en fonction du titre sérique, une atteinte virale méningée montrant une concentration plus élevée dans le LCR que dans le sérum.

1.2.3. Examen microscopique

Numération en cellule de Malassez

La numération en cellule de Malassez permet d'évaluer le nombre d'éléments nucléés et d'hématies par mm³. En dehors de la période néonatale, le LCR a une cellularité comprise entre trois et cinq éléments par mm³ *(voir tableau 1)*. En fonction de l'âge et au-delà de dix éléments par mm³, la formule leucocytaire est établie après cytocentrifugation et coloration au May-Grunwald-Giemsa.

Coloration de Gram

La coloration de Gram, élément essentiel du diagnostic, permet la mise en évidence des bactéries dans le LCR *(figures 1 à 5)*.

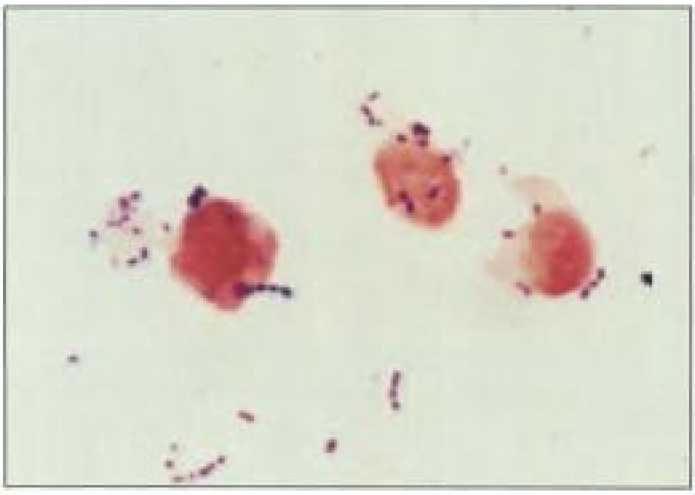
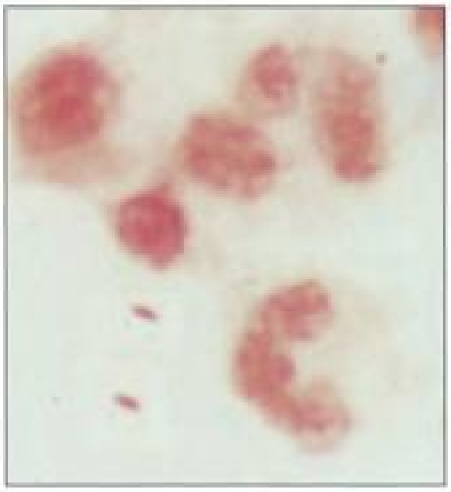
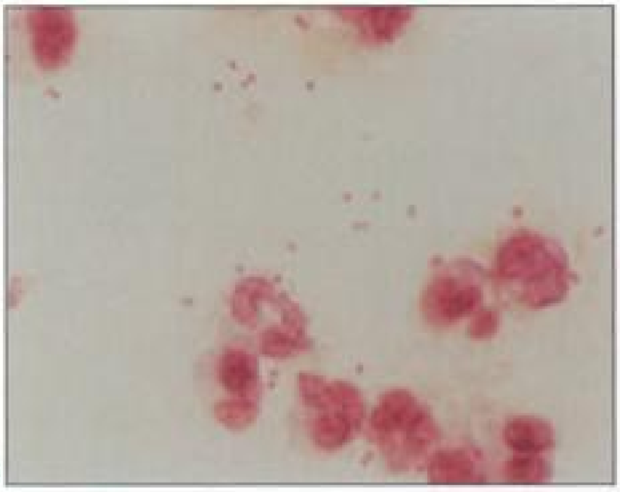


Figure 1. Examen direct par coloration de Gram d'une méningite à *S. agalactiae*.

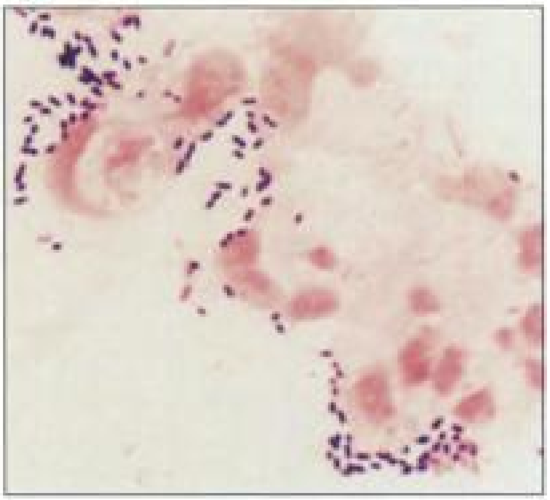


2

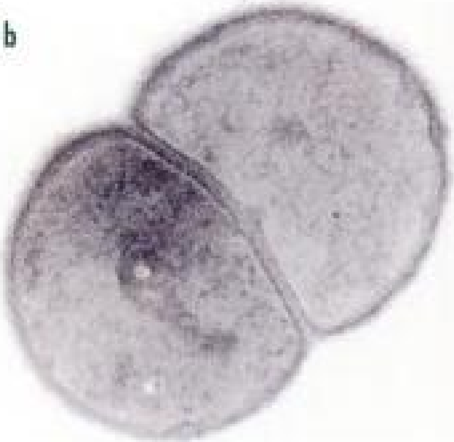
3



4 a



4 b



5

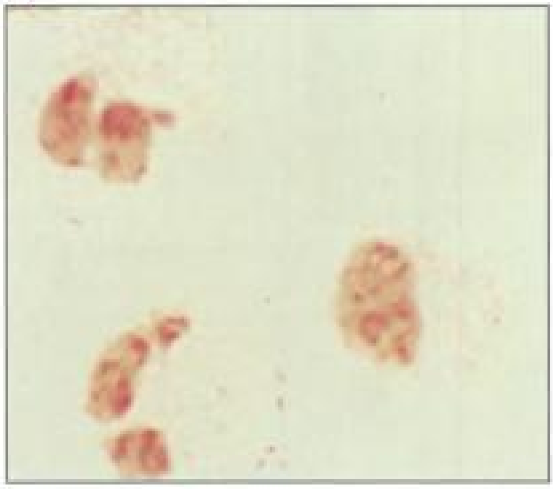


Figure 2. Examen direct par coloration de Gram d'une méningite à *E. coli* K1.

Figure 3. Examen direct par coloration de Gram d'une méningite à *N. meningitidis*.

Figure 4. *S. pneumoniae*. **a**: examen direct par coloration de Gram d'une méningite à *S. pneumoniae*; **b**: examen au microscope électronique.

Figure 5. Examen direct par coloration de Gram d'une méningite à *H. influenzae*.

En cas de PL hémorragique non coagulée, une dilution dans du sérum physiologique permet de calculer le rapport hématies/leucocytes: s'il est supérieur à 1 000, il reflète le rapport sanguin, alors que s'il est inférieur à 1 000, il peut témoigner d'un processus infectieux in situ.

La confrontation des données cytologiques et biochimiques du LCR oriente sur différentes hypothèses diagnostiques.

LCR avec prédominance de polynucléaires

– Éléments > 10/mm^3, avec polynucléaires > 50 %

– Hypoglycorachie } probable méningite bactérienne

– Hyperprotéinorachie }

Généralement le LCR des méningites bactériennes non traitées montre plus de 1 000 éléments/mm^3 dont plus de 80 % de polynucléaires neutrophiles.

LCR avec prédominance lymphocytaire

– Éléments > 10/mm^3, avec lymphocytes > 50 % ;

– hyperprotéinorachie ;

– si hypoglycorachie : en faveur d'une méningite bactérienne ; principalement *Listeria monocytogenes* ou BK si hypochlorurachie ;

– si normoglycorachie : en faveur d'une méningite virale, confirmée par dosage de l'interféron α et/ou éventuellement par amplification génique virale.

LCR panaché

– Éléments > 10/mm^3 ; environ 50 % de polynucléaires et de lymphocytes ;

– protéinorachie et glycorachie normales.

Les hypothèses diagnostiques sont variables : listériose, méningite purulente ou lymphocytaire à son début, abcès cérébral.

En cas de méningite virale, notamment à *Enterovirus* de type *Echovirus*, le nombre d'éléments peut être supérieur à 1 000 éléments/mm^3 ; initialement on peut observer une majorité de polynucléaires comme dans les méningites bactériennes, avec évolution ultérieure vers une cellularité majoritairement lymphocytaire.

1.2.4. Analyse bactériologique

1.2.4.1. Culture bactérienne

Quel que soit le nombre d'éléments, le LCR est ensemencé sur milieux de cultures adaptés aux bactéries recherchées. En effet, au tout début de méningite bactérienne, il est possible de constater une cellularité normale. Dans de rares cas et selon les données cliniques, la recherche de germes anaérobies peut être envisagée. Les cultures sont observées quotidiennement, avec une réponse provisoire à 48 h, et conservées en incubation 5 j. Selon la cytologie ou le contexte clinique, différentes possibilités décrites ci-dessous peuvent être envisagées.

- **Cytologie normale**

Le LCR est ensemencé en quadrant sur gélose chocolat enrichi en facteurs V et X et supplément vitaminique, incubée 5 j à 37 °C sous 5 % de CO_2 et sur gélose Columbia au sang incubée en anaérobiose.

- **Cytologie anormale et absence de germe à l'examen direct**

La mise en culture du LCR sur gélose chocolat enrichi, sous 5 % de CO_2 et sur gélose Columbia au sang incubée en anaérobiose, est complétée par l'ensemencement d'un bouillon cœur–cervelle. Ces deux milieux sont incubés 5 j à 37 °C.

- **Présence de germes à l'examen direct**

  La morphologie, le groupement et la coloration de Gram permettent d'orienter le diagnostic. L'examen direct du LCR par la coloration de Gram est généralement positif à partir $10^4 - 10^5$ UFC/mL. Les patients ayant une quantité initiale de germes $\geq 10^7$ UFC/mL ont un risque de stérilisation retardée du LCR et de séquelles à court ou moyen terme plus élevé que chez les patients ayant un taux initial < à 10^7 UFC/mL.

  En conséquence, en plus de l'ensemencement classique, une culture quantitative doit être réalisée par ensemencement au râteau de 100 µL de LCR pur, et de dilutions au 1/10 et 1/100 du LCR, sur géloses chocolat enrichies incubées à 37 °C, sous CO_2 *(figure 6)*.

  En cas d'examen direct positif, antibiogramme et détermination des CMI peuvent être directement tentés à partir du LCR, et sont confirmés secondairement après isolement bactérien (voir infra : paragraphe Sensibilité aux antibiotiques)

- **Cas particuliers**

  – Patients immunodéprimés : en cas de suspicion de cryptococcose méningée, on recherche le cryptocoque par examen direct à l'encre de Chine. De plus, les ensemencements de la gélose chocolat enrichie et du bouillon cœur–cervelle sont complétés par la mise en culture du LCR sur gélose Sabouraud. Le plus souvent dans les cryptococcoses méningées, le LCR est lymphocytaire et normoglycorachique.

  – Suspicion clinique de tuberculose avec localisation méningée : l'ensemencement sur milieux traditionnels est complété par la mise en culture sur géloses Löwenstein et Coletsos.

  – Selon les données cliniques, une recherche de Leptospire peut être entreprise. Dans ce contexte, le LCR est normoglycorachique et montre une hypercellularité lymphocytaire.

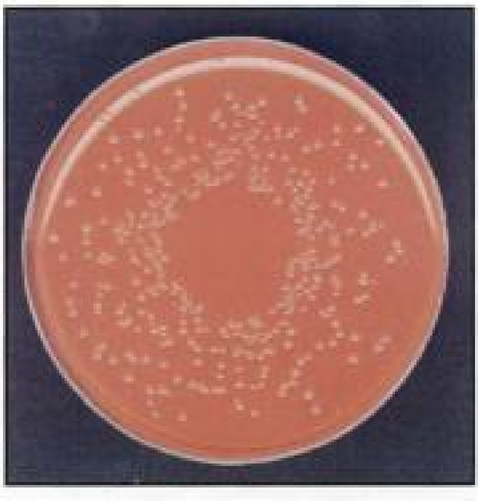


Figure 6. Numération de germes dans le LCR après ensemencement au râteau ou au *Spiralmeter* (méningite à *E. coli* K1-10^5 UFC/mL).

1.2.4.2. Mise en évidence d'antigènes solubles

La recherche d'antigènes solubles permet la mise en évidence des polysaccharides capsulaires de différents bactéries, libérés dans les liquides biologiques au cours des infections *(figures 7–9)*. Cette recherche par agglutination de particules de latex sensibilisées est à envisager selon les modalités décrites dans la *figure 10*. On peut détecter des antigènes solubles de streptocoque du groupe B (STB), de *N. meningitidis*, d'*E. coli* sérotype K1, de *H. influenzae* sérotype b, et de *S. pneumoniae*.

Une technique immunochromatographique, reposant sur la mise en évidence du polysaccharide C de *S. pneumoniae* a été récemment développée et apparaît plus sensible (Binax NOW®) *(figure 8)*.

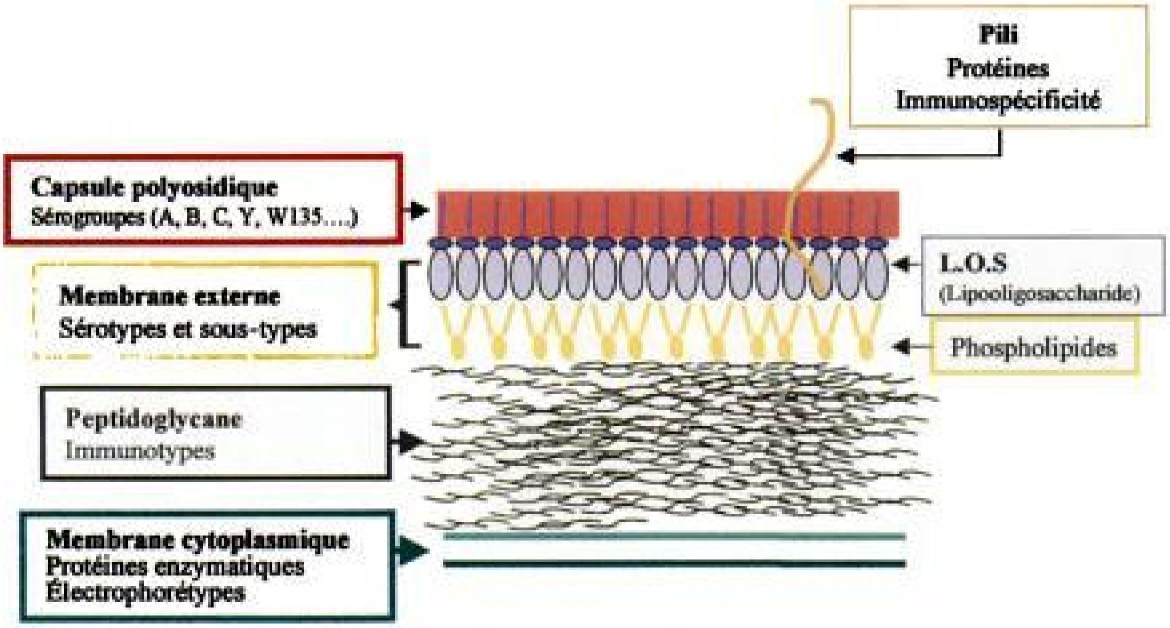

Pili
Protéines
Immunospécificité
Capsule polyosidique
Sérogroupes (A, B, C, Y, W135…)
L.O.S
(Lipooligosaccharide)
Membrane externe
Sérotypes et sous-types
Phospholipides
Peptidoglycane
Immunotypes
Membrane cytoplasmique
Protéines enzymatiques
Électrophorétypes

Figure 7. Paroi de *N. meningitidis* et marqueurs épidémiologiques.

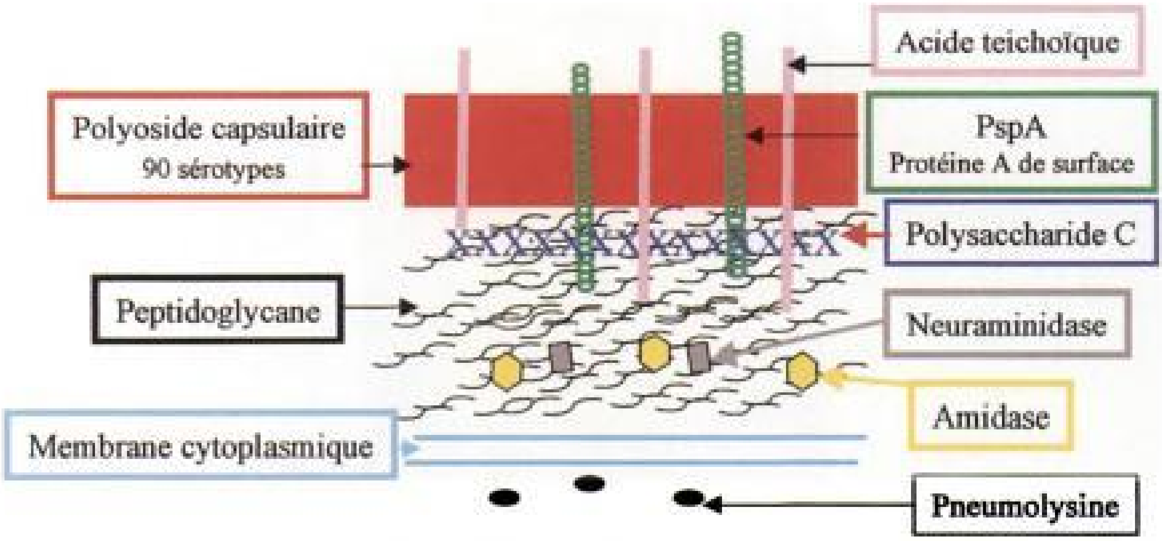

Acide teichoïque
Polyoside capsulaire
90 sérotypes
PspA
Protéine A de surface
Polysaccharide C
Peptidoglycane
Neuraminidase
Amidase
Membrane cytoplasmique
Pneumolysine

Figure 8. Structure de la paroi de *Streptococcus pneumoniae*.

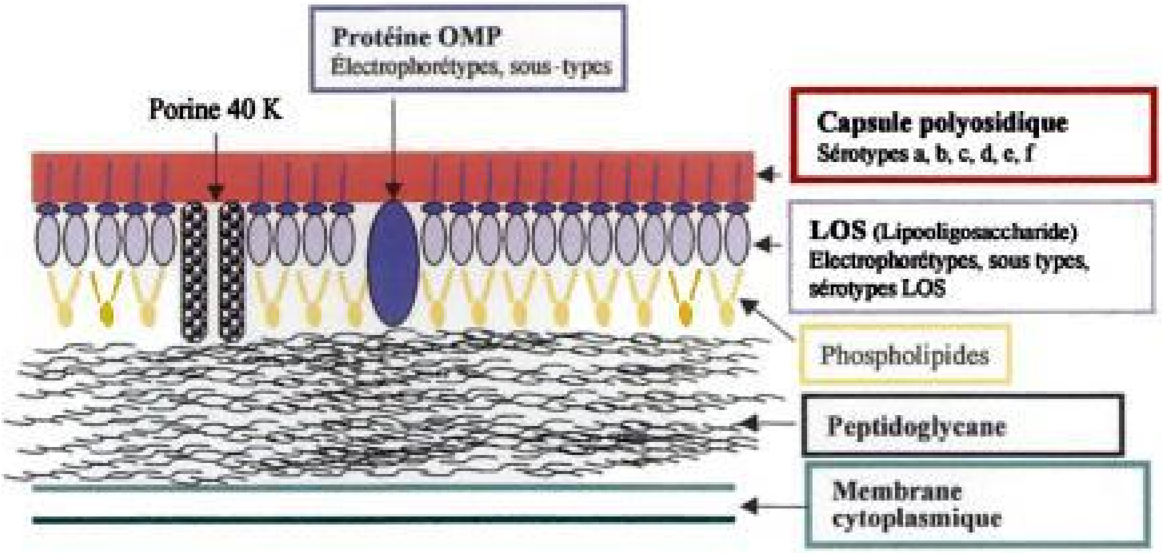
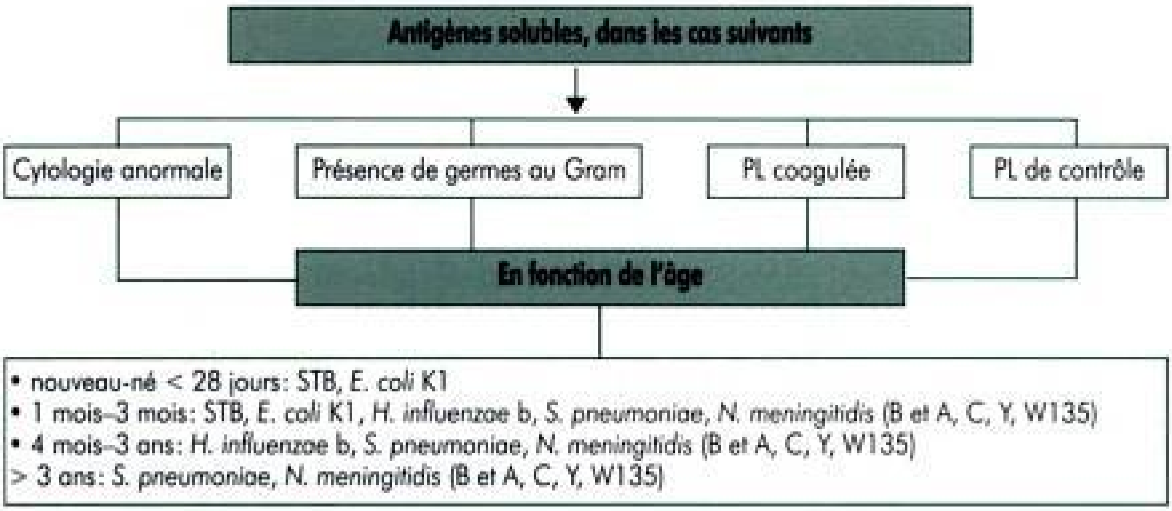

Protéine OMP
Électrophorétypes, sous-types
Porine 40 K
Capsule polyosidique
Sérotypes a, b, c, d, e, f
LOS (Lipooligosaccharide)
Electrophorétypes, sous types, sérotypes LOS
Phospholipides
Peptidoglycane
Membrane cytoplasmique

Figure 9. Paroi de *H. influenzae* et marqueurs épidémiologiques.


Antigènes solubles, dans les cas suivants
Cytologie anormale
Présence de germes au Gram
PL coagulée
PL de contrôle
En fonction de l'âge

- nouveau-né < 28 jours : STB, *E. coli* K1
- 1 mois–3 mois : STB, *E. coli* K1, *H. influenzae* b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (B et A, C, Y, W135)
- 4 mois–3 ans : *H. influenzae* b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (B et A, C, Y, W135)

> 3 ans : *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* (B et A, C, Y, W135)

Figure 10. Recherche d'antigènes solubles dans le LCR.

En cas de recherche positive sur la PL diagnostique, une appréciation semi-quantitative du titre d'antigènes solubles (exprimé en inverse de dilution) permet un suivi sur la PL de contrôle.

On suivra de même l'élimination urinaire de l'antigène soluble.

1.2.4.3. Biologie moléculaire

La recherche de gènes spécifiques de certaines bactéries (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, etc.) ou de virus peut être réalisée à l'aide de techniques d'amplification génique (PCR) directement réalisées sur le LCR. Ces techniques spécifiques et rapides sont utiles lorsque l'examen direct et les antigènes solubles sont négatifs, ou en cas de méningite décapitée.

Ainsi, la détection de *N. meningitidis* avec précision du sérogroupe peut être effectuée, par PCR (Taha, Centre national de référence des *Neisseria*, Institut

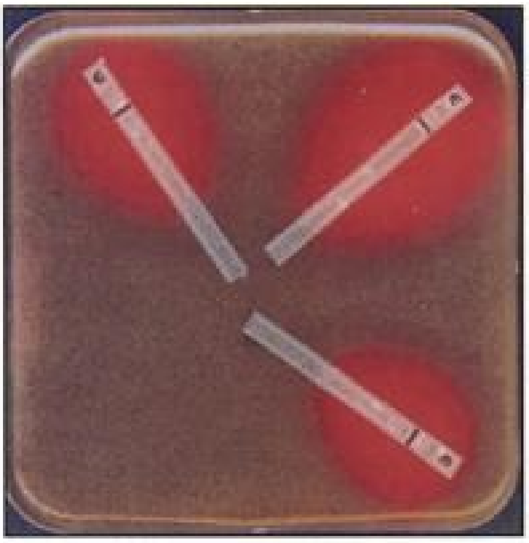


Figure 11. CMI de *S. pneumoniae*. PG : pénicilline G ; AC : amoxicilline ; CT : cefotaxime.

Pasteur, Paris). Cette technique permet d'orienter la prophylaxie des sujets contacts, en cas de culture négative.

1.2.4.4. Identification bactérienne et détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Les bactéries isolées font l'objet d'une identification allant jusqu'au sérogroupe ou sérotype pour *H. influenzae, N. meningitidis, L. monocytogenes*, et *S. pneumoniae*. En cas de méningite méningococcique, la prophylaxie des sujets contacts (traitement antibiotique ± vaccination) dépend du sérogroupe de la souche, le vaccin n'étant disponible que pour les sérogroupes A, C, Y et W135. L'envoi des souches isolées aux centres de référence correspondants est impérative.

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques repose sur l'antibiogramme standard, voire sur la détermination des CMI pour *S. pneumoniae (figure 11)* et *N. meningitidis*.

En 1997, 39,8 % des souches de pneumocoques isolées de LCR étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G (respectivement 31,4 % pour les souches isolées chez l'adulte, et 53,6 % en pédiatrie), dont 52 % de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime. En 1998, 28 % des souches de *N. meningitidis* isolées d'infections systémiques étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G. Pour les méningites à *S. pneumoniae* et à *N. meningitidis* les CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime ou de la ceftriaxone sont donc primordiales à déterminer pour adapter le traitement antibiotique. Les concentrations critiques pour *S. pneumoniae* de la pénicilline G sont $\leq 0{,}06$ mg/L et > 1 mg/L, et $\leq 0{,}5$ et > 2 mg/L pour les autres β-lactamines ; pour *N. meningitidis*, les concentrations critiques de la pénicilline G sont $\leq 0{,}06$ mg/L et > 1 mg/L, et $\leq 0{,}25$ et > 2 mg/L pour l'amoxicilline.

En cas d'évolution clinique défavorable, ou s'il n'y pas de stérilisation du LCR, le dosage des antibiotiques dans le LCR permet si nécessaire d'adapter les posologies d'antibiotiques.

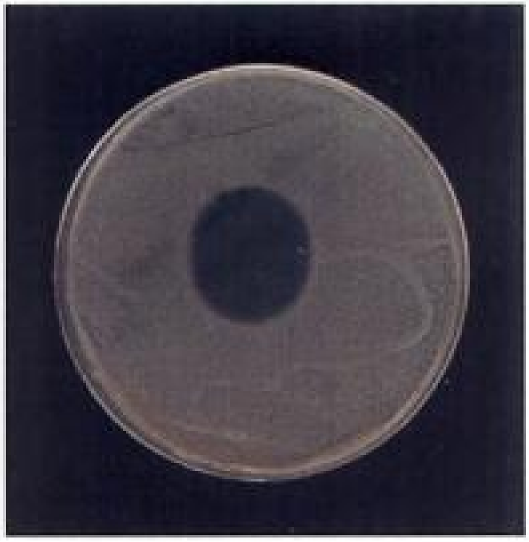


Figure 12. Effet inhibiteur associé à la présence d'antibiotique dans le LCR d'un patient traité.

1.2.4.5. Recherche d'antibiotique dans le LCR

La recherche d'antibiotique par procédé microbiologique est souhaitable pour éliminer toute cause de cultures faussement négatives : une goutte de LCR est déposée à la surface d'une gélose préalablement ensemencée par inondation avec une suspension bactérienne d'un germe sensible tel un streptocoque du groupe B *(figure 12)*. La présence d'une zone d'inhibition après 24 h d'incubation témoigne de la présence effective d'antibiotique dans le LCR. L'ensemencement d'un bouillon cœur–cervelle peut cependant permettre d'éliminer, par effet de dilution, l'inhibition de la croissance bactérienne due à l'antibiotique.

Cette recherche est effectuée en cas de suspicion de méningite décapitée et dans les PL de contrôle.

2. Autres examens biologiques

Parallèlement à l'étude du LCR, le diagnostic et le bilan biologique d'une méningite sont complétés par d'autres examens biologiques. Une hémoculture, au minimum, est ainsi pratiquée pour majorer les chances d'isolement du germe, notamment en cas de bactérie fragile tel le méningocoque.

Dans le cadre du bilan biochimique, les dosages et les évolutions de la CRP et/ou de la procalcitonine plasmatique sont également essentiels pour le diagnostic et le suivi du traitement des méningites bactériennes. La procalcitonine est plus sensible et spécifique que la CRP d'un processus infectieux en cours.

Enfin ce bilan biologique est complété par une numération, formule sanguine. Une leucopénie est considérée comme un critère de gravité.

Pour en savoir plus

Antignac A, Alonso JM, Taha MK. Le point sur la résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques d'après les souches étudiées au centre national de référence des méningocoques en 1998. Antibiotiques 2000; 4: 241-5.

Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 423-32.

Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Communiqué, 1999.

Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse: les méningites purulentes communautaires. Texte long. Med Mal Inf 1996; S952-S73.

Feigin RD, McCracken Jr GH, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 785-814.

Feldman WE. Relation of concentrations of bacteria and bacterial antigen in cerebrospinal fluid to prognosis in patients with bacterial meningitis. N Engl J Med 1977; 296: 433-5.

Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. Intensive Care Med 2000 : 26; S178-S81.

Gendrel D. Apport des données biochimiques dans le diagnostic des méningites purulentes communautaires. Med Mal Inf 1996 : S1068-S72.

Geslin P. Centre national de référence des pneumocoques: rapport d'activité, année 1997.

Greenlee JE. Approach to diagnosis of meningitis. Cerebrospinal fluid evaluation. Infect Dis Clin North Am 1990; 4: 583-8.

Marcos M, Martinez E, Almela M, et al. New rapide antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. Lancet 2001 : 1499-500.

Mariani-Kurkdjian P, Doit C, Le Thomas I, et al. Concentrations bactériennes dans le liquide céphalorachidien au cours des méningites de l'enfant. Presse Med 1999; 28: 1227-30.

Silver TS, Todd JK. Hypoglycorrhachia in pediatric patients. Pediatrics 1976 : 58; 67-71.

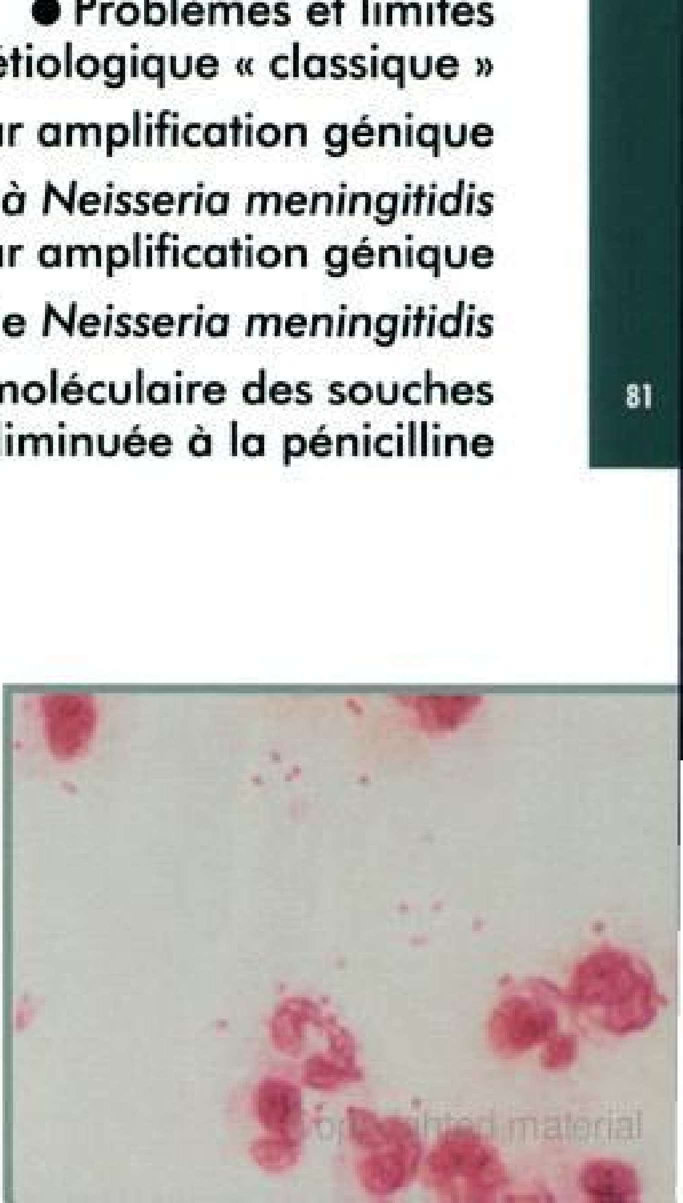
Taha MK. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. J Clin Microbiol 2000 : 38; 855-7.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Diagnostic et typage moléculaires des bactéries responsables de méningite bactérienne

Muhamed-Kheir Taha

- Problèmes et limites du diagnostic étiologique « classique »
- Diagnostic étiologique par amplification génique
- Diagnostic des méningites à *Neisseria meningitidis* par amplification génique
- Typage moléculaire de *Neisseria meningitidis*
- Caractérisation moléculaire des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline



1. Problèmes et limites du diagnostic étiologique « classique » des méningites bactériennes

La définition d'un cas de méningite bactérienne repose actuellement sur les manifestations cliniques évocatrices (cas suspect). Ensuite, le diagnostic est établi sur les prélèvements biologiques (sang, LCR ou urines):

– sur la présence d'antigènes solubles dans le sang, le LCR ou les urines; et/ou l'observation à l'examen direct au microscope optique (cas probable). Les modifications cellulaires et biochimiques peuvent compléter l'orientation diagnostique;

– sur l'isolement de la bactérie par culture sur un milieu approprié dans le sang et/ou le LCR (cas confirmé).

Le diagnostic se fait sur l'analyse du LCR. Cependant, l'antibiothérapie préalable, de plus en plus préconisée en cas de suspicion de méningococcie, rend encore plus difficile l'isolement de la bactérie. Actuellement, et en l'absence d'antibiothérapie préalable, le taux d'isolement de méningocoques est de l'ordre de 50 %.

Le diagnostic de méningite bactérienne peut être suspecté sur la base de l'observation directe. Dans le cas de méningite à méningocoque, l'observation de *cocci* à coloration de Gram négative est très évocatrice. Cependant, le taux de cette observation chute de 62 à 48 % dans le cas d'une antibiothérapie préalable.

La détection des antigènes solubles est également utilisée dans le diagnostic sans culture des infections à méningocoque et à pneumocoque. Cette recherche est réalisée à l'aide des préparations d'anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques de capsule. Elle peut être effectuée dans le LCR, dans le sérum et dans les urines. L'antibiothérapie n'inhibe pas cette immunodétection. En général, si le malade est traité depuis moins de 24 h, le LCR représente l'échantillon de choix. Chez les malades traités depuis plus de 24 h, les urines peuvent être testées. Plusieurs techniques sont utilisées qui sont dans l'ordre décroissant de sensibilité: l'agglutination, la co-agglutination, la contre-immunoélectrophorèse.

La fiabilité de la recherche des antigènes solubles reste discutable encore qu'une quantité minimale d'antigènes soit nécessaire. En effet, la sensibilité de ce test est plus faible dans le sérum que dans le LCR (33 % contre 73 % pour *Streptococcus pneumoniae*). Pour le méningocoque cette sensibilité est de l'ordre de 37 % et a été récemment améliorée par un traitement ultrasonique pour atteindre 74 %.

Plus récemment, les techniques Elisa ont été introduites. Elles sont sensibles mais plus longues à réaliser et nécessitent un appareillage spécifique.

La spécificité de la recherche des antigènes solubles souffre de réactions croisées qui ont été décrites avec d'autres espèces bactériennes et particulièrement dans le cas de *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B (le sérogroupe le plus répandu en France).

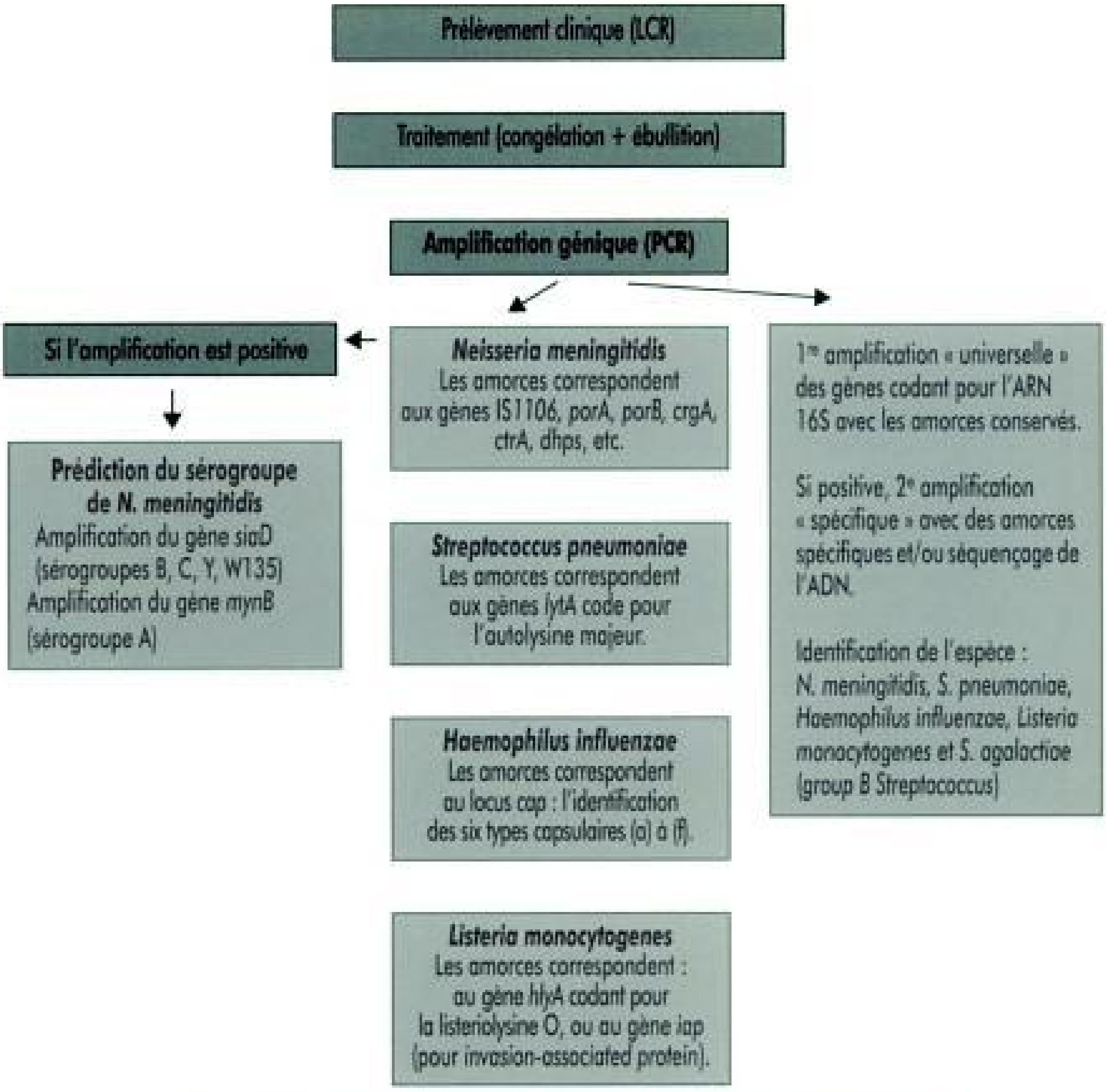

Prélèvement clinique (LCR)
Traitement (congélation + ébullition)
Amplification génique (PCR)
Si l'amplification est positive
Prédiction du sérogroupe de N. meningitidis
Amplification du gène siaD (sérogroupes B, C, Y, W135)
Amplification du gène mynB (sérogroupe A)
Neisseria meningitidis
Les amorces correspondent aux gènes IS1106, porA, porB, crgA, ctrA, dhps, etc.
Streptococcus pneumoniae
Les amorces correspondent aux gènes lytA code pour l'autolysine majeur.
Haemophilus influenzae
Les amorces correspondent au locus cap : l'identification des six types capsulaires (a) à (f).
Listeria monocytogenes
Les amorces correspondent : au gène hlyA codant pour la listeriolysine O, ou au gène iap (pour invasion-associated protein).
1re amplification « universelle » des gènes codant pour l'ARN 16S avec les amorces conservés.
Si positive, 2e amplification « spécifique » avec des amorces spécifiques et/ou séquençage de l'ADN.
Identification de l'espèce : N. meningitidis, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes et S. agalactiae (group B Streptococcus)

Figure 1. Diagnostic étiologique sans culture des méningites bactériennes aiguës.

2. Diagnostic étiologique des méningites bactériennes par amplification génique

Des méthodes moléculaires pour le diagnostic bactérien sans culture ont été récemment développées. Elles utilisent essentiellement la technique de l'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) *(figure 1)*. Ces méthodes de diagnostic et de typage sans culture bactérienne ne doivent en aucun cas remplacer l'isolement de la bactérie lorsque cela est possible, car celui-ci est essentiel pour établir l'antibiogramme.

2.1. Généralités et aspects techniques

La PCR, véritable « photocopieuse moléculaire », amplifie spécifiquement entre deux amorces (oligonucléotides) et d'une façon exponentielle un fragment d'ADN dans un prélèvement biologique. Cette amplification conduit à visualiser ce fragment (amplicon). Si ce fragment est spécifique d'une espèce bactérienne particulière, la détection de l'amplicon permet de proposer un diagnostic étiologique sur la base de la présence de l'ADN spécifique dans un site stérile tel que le LCR, le sang, le sérum, le liquide pleural, le liquide péricardique ou le liquide articulaire. La sensibilité et la possibilité d'application, même en cas d'antibiothérapie préalable, sont les avantages majeurs du diagnostic par PCR. Le seuil de détection varie selon les études mais il est de l'ordre de dizaine d'équivalents – génome bactérien par millilitre. La réaction est généralement pratiquée directement sur le prélèvement après une étape d'ébullition. Des substances inhibitrices de la PCR peuvent être présentes dans les prélèvements. Une étape de purification des acides nucléiques permet de contourner cette inhibition et d'augmenter ainsi la sensibilité de la méthode.

Le souci majeur de cette méthode est le risque de contamination par l'ADN exogène. Pour limiter ce risque, il est impératif de travailler sous hotte à rayons ultraviolets (UV) ce qui permet d'éliminer l'ADN exogène dans l'espace du travail. De plus, il faut tester uniquement des prélèvements destinés spécifiquement à la PCR qui n'ont pas été additionnés d'un quelconque produit ou manipulés préalablement.

L'analyse par PCR du sérum en cas de suspicion de méningite bactérienne est très intéressante. En effet, une étape de bactériémie précède généralement l'ensemencement méningé (en particulier dans le cas du méningocoque). La PCR permettrait donc un diagnostic très précoce et particulièrement utile lorsque la ponction lombaire n'est pas praticable.

Généralement la cible sélectionnée pour l'amplification à fin diagnostique est présente en plusieurs copies dans le génome bactérien (tel que les séquences d'insertion et les gènes des ARN ribosomaux). Cependant, des réactions de PCR amplifiant une séquence unique sont également utilisées.

Deux techniques de PCR sont employées :

– PCR simple : une seule réaction d'amplification est réalisée et l'amplicon est ensuite analysé ;

– PCR nichée (ou semi-nichée) : une première réaction est réalisée faisant ensuite le « lit » d'une deuxième réaction d'amplification en utilisant deux amorces dont au moins une hybridant à l'intérieur du premier amplicon. Cette approche a pour avantage d'augmenter la sensibilité du test, cependant le risque de contamination est plus élevé que dans le cas d'une PCR simple.

2.2. Stratégies utilisées pour identifier l'agent pathogène

Deux stratégies majeures sont utilisées dans ce type de diagnostic.

2.2.1. L'amplification de gènes « universels » présents dans toutes les espèces bactériennes

C'est le cas notamment de l'amplification des gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S et 23S. Des amorces (oligonucléotides) universelles sont désignées et permettent la détection de l'ADN bactérien dans le prélèvement biologique.

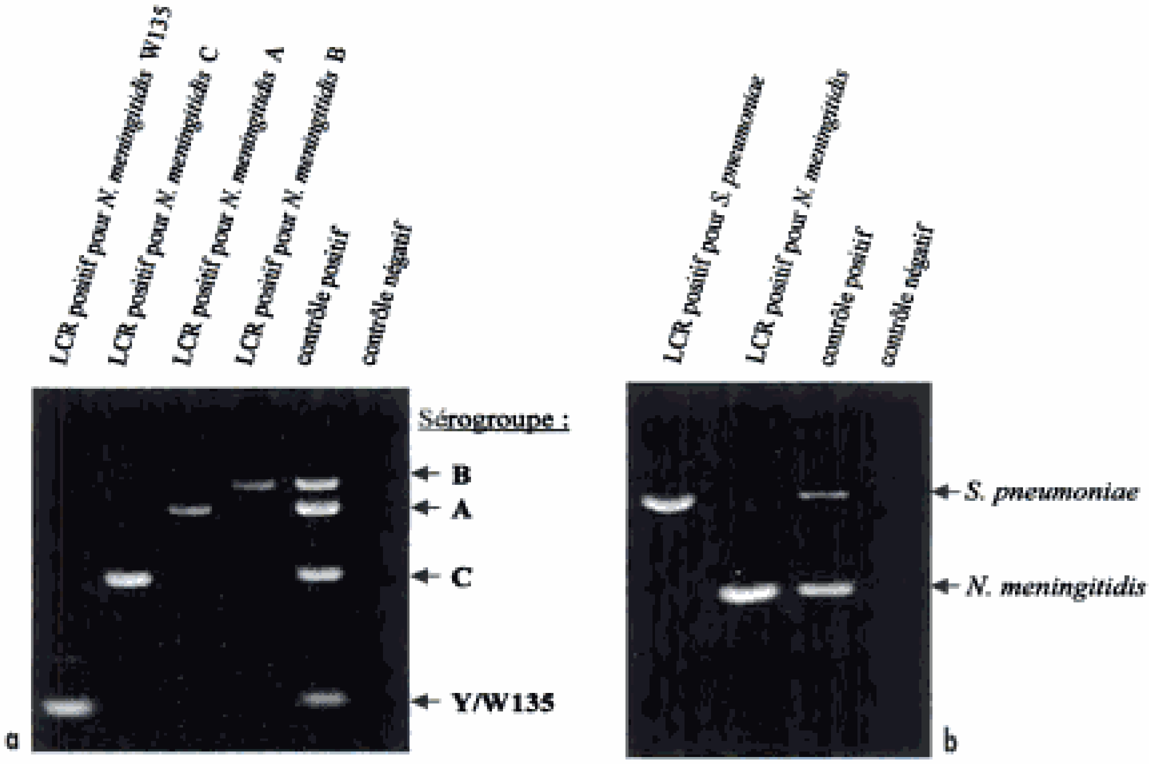

LCR positif pour N. meningitidis W135
LCR positif pour N. meningitidis C
LCR positif pour N. meningitidis A
LCR positif pour N. meningitidis B
contrôle positif
contrôle négatif
Sérogroupe :
B
A
C
Y/W135
a
LCR positif pour S. pneumoniae
LCR positif pour N. meningitidis
contrôle positif
contrôle négatif
S. pneumoniae
N. meningitidis
b

Figure 2. Électrophorèse sur gel d'agarose montrant les amplicons obtenus pour S. pneumoniae et N. meningitidis. **a**: PCR de prédiction du sérogroupe de N. meningitidis; **b**: PCR d'identification.

Ces amorces correspondent à des régions conservées (universelles) dans le gène de l'ARNr 16S. Ensuite, des amorces spécifiques des espèces bactériennes incriminées dans la méningite bactérienne sont utilisées pour identifier l'espèce en cause. Sur le gène de l'ARNr 16S, les amorces spécifiques hybrident avec des régions variables entre les différentes espèces mais conservées au sein d'une même espèce. Le séquençage des amplicons obtenus lors de la première PCR peut également permettre l'identification de l'espèce.

La majorité des espèces impliquées dans les méningites bactériennes aiguës peuvent être détectées par cette stratégie : *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* et *S. agalactiae (group B Streptococcus)*. Cependant, cette stratégie ne permet pas la prédiction des sérogroupes dans le cas d'infection à *N. meningitidis*, élément essentiel à la prophylaxie des sujets contacts.

2.2.2. L'amplification de gènes (séquences) spécifiques selon les espèces bactériennes

Cette stratégie repose sur une connaissance génétique approfondie des espèces bactériennes recherchées. Cette connaissance permet de choisir des gènes (séquences) spécifiques et caractéristiques de l'espèce en question et de désigner des oligonucléotides spécifiques pour l'espèce au sein des ces gènes.

Nous allons aborder très rapidement quelques exemples de diagnostic spécifique par PCR et développer ensuite, d'une façon plus approfondie, le cas de *N. meningitidis (figure 2)*.

2.2.2.1. *Haemophilus influenzae*

Le locus *cap* a été utilisé comme cible pour une amplification génique spécifique de *H. influenzae*. Ce locus code les gènes impliqués dans la biosynthèse de la capsule. Les amorces utilisées permettent l'identification des six types capsulaires (a) à (f).

2.2.2.2. *Streptococcus pneumoniae*

Le gène *lytA* code pour l'autolysine majeur de *S. pneumoniae* qui est une N-acétyl-muramoyl-L-alanine amidase. Contrairement à d'autres enzymes autolytiques bactériennes, l'amidase pneumococcique a un haut degré de spécificité pour les parois homologues. Son activité hydrolytique requiert absolument la présence de résidus choline dans l'acide téichoïque de la paroi. L'amidase est le produit du gène *lytA*. Ce gène est une cible idéale pour l'amplification de l'ADN spécifique du pneumocoque par PCR. Le gène *psaA* a été également proposé pour le diagnostic de *S. pneumoniae* par PCR. Ce gène code une adhésine de surface.

2.2.2.3. *Listeria monocytogenes*

Le gène *hlyA* codant pour la listériolysine O était l'une des premières cibles pour la détection de *L. monocytogenes* par PCR. Un autre gène est *iap* (pour *invasion-associated protein*) de *L. monocytogenes* et qui code pour une protéine associée à l'invasion des cellules par la bactérie. C'est donc grâce à ce gène que cette dernière a la faculté d'envahir et de croître dans certaines variétés de cellules de mammifères (des macrophages, des cellules épithéliales et des fibroblastes). Il a été démontré que le gène *iap* était présent chez toutes les espèces de *Listeria*. En effet, la comparaison des séquences d'acides aminés déduites des séquences nucléotidiques correspondant aux gènes *iap* révèle la présence de régions communes et variables à l'intérieur des protéines. Cependant, le domaine variable est spécifique d'une espèce de *Listeria* donnée, ainsi, *L. monocytogenes* est caractérisée par une région centrale de 400 pb (paires de base) située à l'intérieur du gène *iap* dont la longueur est 1 452 nucléotides. Les oligonucléotides désignés dans cette région permettront une amplification spécifique de cette espèce.

2.2.2.4. *Neisseria meningitidis*

Les infections méningococciques sont des infections à déclaration obligatoire dans certains pays comme la France. Ces infections, par leur gravité et leur transmissibilité, nécessitent un diagnostic immédiat, des traitements et prophylaxies adaptés ainsi qu'un contrôle épidémiologique rigoureux *(tableau 1)*. C'est probablement pour cette bactérie que les approches de diagnostic spécifique par PCR sont les plus développées.

Dans le cas de *N. meningitidis*, il ne suffit pas d'identifier l'espèce mais il faut également déterminer le sérogroupe de la souche incriminée. Cet aspect est très important et urgent dans la prise en charge d'une infection à méningocoque lors de la prescription des mesures préventives dans l'entourage du malade. En effet, une vaccination est préconisée uniquement lorsqu'il s'agit d'une souche des sérogroupes A et C (et éventuellement Y et W135). Il n'existe pas de vaccin actuellement contre les autres sérogroupes et notamment contre le sérogroupe B. De plus, la caractérisation moléculaire des souches est indis-

– détermination du sérogroupe par agglutination avec des anticorps anticapsulaires. Treize sérogroupes sont décrits sur la base des différences de réactivité immunologique des polyosides capsulaires ;

– détermination du sérotype et du sous-type grâce à la technique Elisa sur cellules entières. Cette technique utilise des anticorps monoclonaux dirigés contre PorB (sérotypage) et PorA (sous-typage).

Ces différentes méthodes permettent de caractériser les souches de méningocoque d'après leur formule antigénique (sérogroupe : sérotype : sous-type, Ex : B : 15 : P1.7,16 ; P1 pour protéine de classe 1 ou PorA).

Les sérogroupes prédominants dans les maladies méningococciques dans le monde sont les sérogroupes A, B, et C. Les méningocoques du sérogroupe A ont été la principale cause d'épidémies d'infections méningococciques. Ils sont encore très répandus en Afrique et en Chine. Depuis la Seconde Guerre mondiale, les souches de méningocoques du sérogroupe A ainsi que les épidémies dues à ce sérogroupe sont rares dans les pays développés. Les sérogroupes B et C sont les plus fréquents dans ces pays.

La diversité antigénique des lipo-oligosaccarides (LOS) est à la base d'un système de typage qui permet de définir des immunotypes, mais cette approche reste peu utilisée pour le typage antigénique des isolats cliniques.

Les techniques immunologiques caractérisent des structures localisées à la surface de la bactérie, qui sont soumises à des variations importantes sélectionnées par la réponse immunitaire de l'hôte. En effet, le méningocoque est naturellement compétent à la transformation, ce qui facilite les échanges horizontaux d'ADN entre souches. De nombreux gènes codant pour les protéines utilisées dans le typage ont une structure en mosaïque, ce qui témoigne de leur variabilité. Ces structures reflètent donc plus les interactions qui existent entre la bactérie et l'hôte infecté que la diversité génétique intrinsèque des bactéries.

De plus, le pool d'anticorps monoclonaux disponibles pour le typage des souches ne couvre pas la totalité des souches existantes, une variation minime des épitopes antigéniques peut annihiler la reconnaissance par ces anticorps monoclonaux. Par conséquent, une proportion non négligeable de souches reste non caractérisable par la technique Elisa standard utilisée actuellement pour le typage des souches. Elles sont donc non typables (NT) et non sous-typables (NST) par cette méthode : elles sont dites « NT : NST ». En France, on estime que 15 % des souches de sérogroupe B isolées sont NT : NST. Ces techniques immunologiques présentent donc des limites importantes quant à leur utilisation comme outil de caractérisation épidémiologique.

4.2. Les méthodes génétiques

L'utilisation des approches génétiques a permis d'analyser directement le génome bactérien et de mieux cerner l'épidémiologie des infections méningococciques. Ces méthodes fournissent des marqueurs épidémiologiques capables de différencier les souches de méningocoque. Les techniques génétiques de typage moléculaire sont très discriminatoires et permettent d'apporter des réponses adaptées sur le plan de la caractérisation épidémiologique des souches de *N. meningitidis*.

que a été appliquée à des souches de méningocoques de sérogroupe A et les données qu'elle apporte quant à la parenté des souches entre elles concordent avec celles apportées par les autres techniques de caractérisation.

4.3. Les méthodes fondées sur l'analyse directe de l'ADN bactérien après amplification génique

L'amplification de l'ADN bactérien par PCR a permis l'analyse du polymorphisme de n'importe quel locus chromosomique ou extrachromosomique. Les approches de typages moléculaires après amplification génèrent des fragments d'ADN non méthylés qui peuvent être digérés par les enzymes de restriction. De plus, ces techniques sont applicables directement sur des prélèvements biologiques (sérum et liquide céphalorachidien) sans une étape d'isolement bactérien préalable. Cependant, le locus choisi comme marqueur épidémiologique doit remplir plusieurs critères :

– il doit être présent dans toutes les souches ;

– il ne doit pas subir des réarrangements chromosomiques clonaux, ceux-ci étant très fréquents chez les *Neisseria spp.* ;

– enfin, une bonne corrélation doit être observée entre la classification obtenue par l'analyse du polymorphisme de ce locus et celle de la méthode de référence, la MLEE.

4.3.1. Le séquençage des gènes *porA* et *porB*

Les séquences de ces gènes ont été déterminées pour de nombreuses souches. Cette approche permet de définir plus précisément les différents épitopes mis en évidence par les techniques immunologiques et de visualiser les événements mutationnels qui auraient pu se produire.

Cette technique a permis de caractériser les souches NT: NST, mais elle a également permis de montrer que la corrélation entre le séquençage des régions variables de PorA et PorB (qui correspondent aux épitopes utilisés pour le séro-sous-typage et le sérotypage) et les autres techniques de typage génétique n'est pas toujours complète. Cela est particulièrement le cas des souches de sérogroupe B qui sont les plus variables.

4.3.2. *Randomly amplified polymorphic DNA*

La technique *randomly amplified polymorphic DNA* (RAPD) est fondée sur une amplification de l'ADN à l'aide de petites amorces (10 pb) arbitraires. Du fait de leur petite taille, ces amorces peuvent fréquemment s'hybrider sur le chromosome en différents endroits. Plusieurs amplicons de tailles variables sont ainsi obtenus pour chaque souche. Les profils électrophorétiques de ces amplicons peuvent être distincts entre les souches de lignées génétiques différentes. Les amplicons obtenus sont d'autant plus variables que les souches sont éloignées génétiquement. La comparaison de ces profils permet également de tracer des arbres phylogénétiques en fonction des distances génétiques entre les souches.

4.3.3. *Multilocus DNA fingerprinting*

La technique *multilocus DNA fingerprinting* (MLDF) permet d'analyser directement les amplicons correspondant à plusieurs gènes par PCR-RFLP (*restriction*

tion de sensibilité résulte d'une altération dans la structure d'une protéine liant à la pénicilline, la protéine PBP2 (*penicillin binding protein*) codée par le gène *penA*. Cette modification de *penA* serait acquise par transformation. En effet, des transferts horizontaux d'ADN peuvent avoir lieu, au cours du portage pharyngé, entre des souches de *Neisseria* commensales (comme *N. cinerea* et *N. lactamica*) et *N. meningitidis*.

L'étude de polymorphisme du gène *penA* par profils de restriction et par séquençage d'ADN a permis d'observer la présence dans les souches sensibles d'un seul allèle de *penA* (ou un allèle très proche). En revanche, de nombreux allèles de *penA* différents sont présents chez les souches de sensibilité diminuée. L'analyse du polymorphisme du gène *penA* peut constituer un outil fiable pour l'étude de la sensibilité à la pénicilline chez *N. meningitidis*.

6. Conclusion

L'introduction en Europe de nouveaux vaccins conjugués contre le méningocoque C et contre le pneumocoque entraînera probablement un changement dans l'incidence des méningites dues à ces bactéries. La surveillance de l'efficacité de ces vaccins et leur impact sur le portage de ces bactéries est déterminant. Cela nécessitera sans doute l'analyse d'un grand nombre de prélèvements par de multiples approches. Seules les techniques moléculaires permettront une analyse efficace, fiable et rapide des effets de ces vaccins sur l'évolution des populations bactériennes. Une deuxième génération de techniques diagnostiques par PCR doit bientôt voir le jour. Cette nouvelle génération fera appel à des techniques de *microarray* ou de cytométrie en flux. Ces nouvelles approches techniques permettront d'adapter les méthodes de diagnostic et de typage moléculaires mentionnées ci-dessus à une application à grande échelle. Cela permettra en une seule réaction d'identifier et de caractériser les souches de manière exhaustive avec l'établissement d'une véritable signature de chaque souche.

De plus, ces vaccins ne couvrant pas tous les sérogroupes du méningocoque ou tous les sérotypes du pneumocoque, un remplacement de population bactérienne, voire une commutation de sérogroupe/sérotype au sein d'un même clone peut survenir à la suite de la vaccination. La surveillance de ce phénomène nécessitera l'usage combiné de plusieurs techniques moléculaires performantes. C'était le cas pour l'étude de l'épidémie mondiale à *N. meningitdis* de sérogroupe W135 qui a eu lieu au printemps 2000. L'utilisation de plusieurs approches de typage génétique a permis très rapidement d'identifier le clone incriminé et de pouvoir tracer sa dissémination. La résolution (le pouvoir discriminant) varie entre les techniques de typage génétique pour la même collection des souches. Cela reflète davantage la haute variabilité du méningocoque lié à l'association aléatoire des allèles de différents gènes.

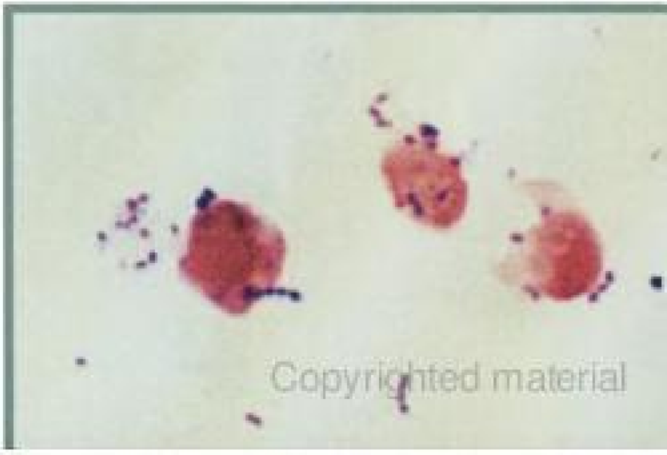
L'absence d'échanges génétiques dans la nature entraîne une structure clonale de certaines espèces bactériennes. Les gènes sur le chromosome bactérien restent liés et sont transmis verticalement ensemble. L'évolution a lieu essentiellement par mutation. Il en résulte une traçabilité fiable de différents clones de la population. Il est aisé de démontrer que ces clones descendent d'un ancêtre commun. La situation est totalement différente quand les échanges génétiques

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Antibiothérapie des méningites néonatales

Yannick Aujard

- Physiopathologie
- Épidémiologie
- Aspects clinicobiologiques
- Traitement



Complications rares des infections néonatales, les méningites bactériennes (MB) du nouveau-né posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques difficiles. L'épidémiologie bactérienne des méningites néonatales en France varie selon l'âge de survenue, avec une prédominance des streptocoques du groupe B (SGB) dans les formes précoces et d'*Escherichia coli* dans les formes tardives. Le diagnostic repose sur la ponction lombaire dont le caractère systématique, lorsqu'une antibiothérapie est décidée, est justifié sur l'absence de tout signe neuroméningé dans 37 % des cas de méningite. La mortalité varie de 5 à 20 % selon l'âge. Les séquelles, en particulier sensorielles, restent fréquentes et sont observées chez 10 à 30 % des enfants.

L'utilisation d'une fluoroquinolone, associée au traitement antibiotique conventionnel, β–lactamine et aminoside, a pour but de réduire les complications intraparenchymateuses cérébrales dans les méningites à bacilles à Gram négatif, en particulier les abcès, en augmentant la concentration intracérébrale d'antibiotique. Elles sont également utilisées dans le traitement curatif des abcès cérébraux.

1. Physiopathologie

L'invasion des espaces méningés est secondaire à une phase de bactériémie. Le risque est lié à la concentration sanguine du germe : il est de 5 % pour des concentrations sanguines d'*E. coli* inférieure à 10^3 mL et de 60 % pour des concentrations supérieure ou égale à 10^3/mL. La mobilisation des polynucléaires, dans le liquide céphalorachidien (LCR), est retardée par rapport au début de l'infection favorisant la dissémination bactérienne qui est responsable des autres localisations – abcès en particulier – dont la formation est contemporaine de la phase d'invasion bactérienne. L'interaction des macrophages et des bactéries induit une « cascade inflammatoire » par l'intermédiaire de la sécrétion de cytokines (TNF, IL1 et IL6). Cette libération est accentuée par l'antibiothérapie qui lyse les cellules bactériennes. Les cytokines entraînent une altération des parois cellulaires, ce qui induit un œdème cérébral, une hypertension intracrânienne et une altération du flux sanguin cérébral. L'œdème cérébral est donc vasogénique et cytotoxique *(figure 1)*.

La virulence spécifique des germes en cause et/ou les conséquences de l'immaturité de l'immunité, en particulier le déficit des fonctions des macrophages et en fractions du complément, peuvent expliquer la fréquence des localisations extraméningées.

2. Épidémiologie

Les infections bactériennes néonatales sont séparées en formes précoces maternofœtales (IMF) – survenant entre le premier et le cinquième jour de vie – et en formes tardives, entre j6 et j28. Les premières sont, en règle générale, secondaires à une contamination anténatale, le plus souvent liées à une colonisation du liquide amniotique ; la physiopathogénie des formes tardives, en revanche, est hétérogène per- ou postnatale ou nosocomiale.

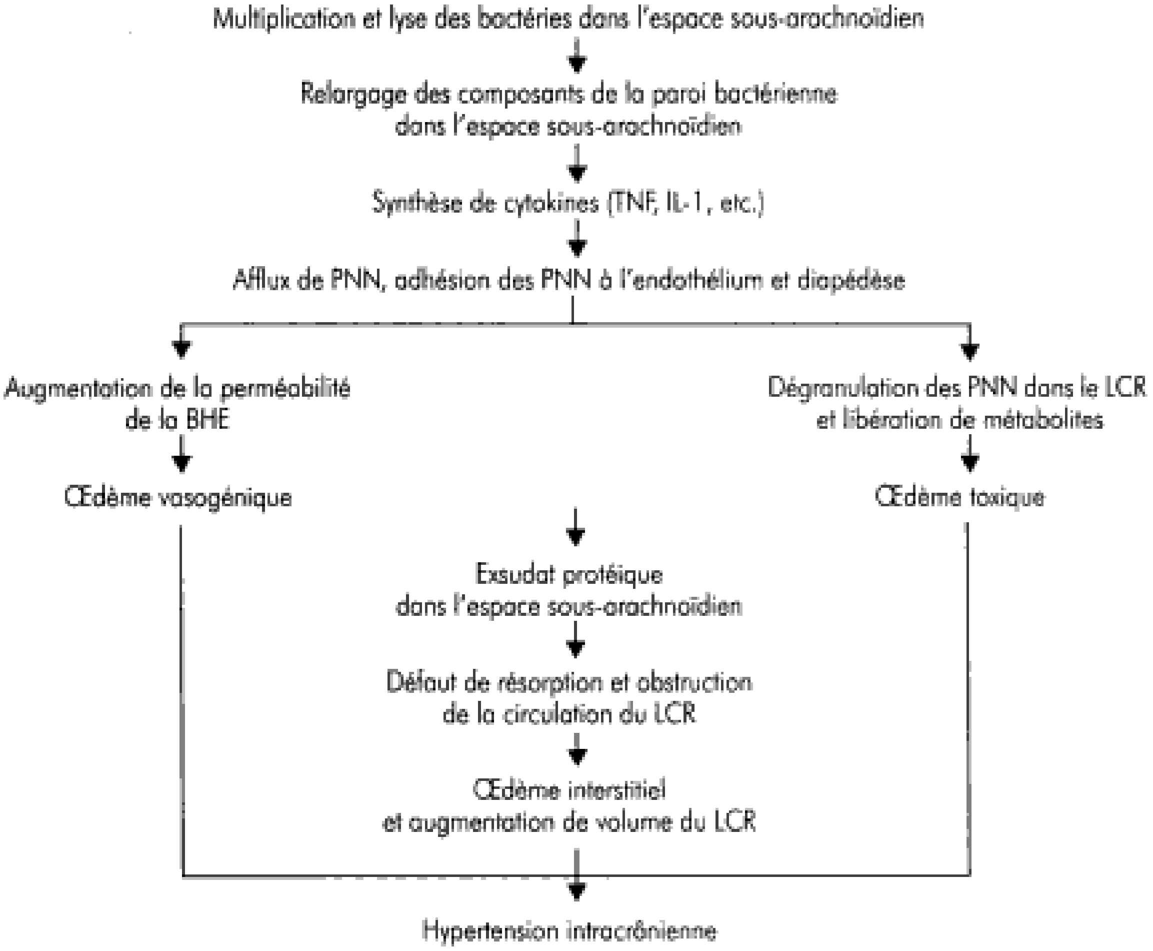

Multiplication et lyse des bactéries dans l'espace sous-arachnoïdien
Relargage des composants de la paroi bactérienne dans l'espace sous-arachnoïdien
Synthèse de cytokines (TNF, IL-1, etc.)
Afflux de PNN, adhésion des PNN à l'endothélium et diapédèse
Augmentation de la perméabilité de la BHE
Dégranulation des PNN dans le LCR et libération de métabolites
Œdème vasogénique
Œdème toxique
Exsudat protéique dans l'espace sous-arachnoïdien
Défaut de résorption et obstruction de la circulation du LCR
Œdème interstitiel et augmentation de volume du LCR
Hypertension intracrânienne

Figure 1. Physiopathologie des méningites.
PNN : polynucléaires neutrophiles ; BHE : barrière hématoencéphalique.

L'incidence des infections néonatales est de 4 à 8 ‰ naissances en France ; elle est plus élevée chez le prématuré et inversement proportionnelle au poids de naissance, atteignant 22 à 60 ‰ chez les enfants de poids inférieur à 1 000 g. L'incidence des méningites précoces est de 0,5 à 1 ‰ naissances et celle des formes tardives est inférieure ou égale à 2 ‰ naissances. Une évaluation plus « concrète » peut être faite à partir des résultats bactériologiques : 5 à 7 % des suspicions d'IMF sont confirmés par l'hémoculture et 7,2 % des hémocultures à SGB et 9,6 % des hémocultures à *E. coli* sont associés à une méningite (données de l'Institut national de veille sanitaire, InVS, 2001, non publiées).

En France, la prédominance des SGB dans les méningites précoces reflète leur fréquence dans les IMF. *E. coli* est 1,5 fois plus fréquente dans les formes tardives. Les sérotypes III du streptocoque du groupe B et K1 d'*E. coli* sont les plus fréquents. Les méningites à *Listeria* sont à la fois précoces et tardives (*tableau 1*).

L'épidémiologie des méningites primitives varie beaucoup selon les pays. Il existe une prédominance des SGB dans les formes précoces observées dans les pays développés et des entérobactéries dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie et Amérique du Sud). Les méningites à *Proteus sp.* et *Citrobacter*

Tableau 1. Étiologie des méningites bactériennes. Étude multicentrique en France, d'après Chardon et al.

Bactéries	Formes précoces		Formes tardives		Total	
	n	%	n	%	n	%
Streptocoque B	65	74	36	33,6	101	57,8
E. coli	11	12,5	53	49,5	64	32,8
Listeria	7	8	9	8,4	16	82
Pseudomonas	2	2,4	4	3,7	6	3,0
S. pneumoniae	3	3,4	0	–	3	1,6
H. influenzae	–	–	2	1,8	2	1,0
N. meningitidis	–	–	3	2,8	3	16
total	88	100	107	100	195	100

diversus sont rares, elles représentent environ 10 % des méningites à entérobactéries chez le nouveau-né ; ces méningites peuvent se compliquer plus fréquemment d'abcès cérébral, localisation qui peut s'observer également en l'absence d'atteinte méningée.

Les infections nosocomiales peuvent également se compliquer d'atteinte méningée par des germes de l'environnement ou de la flore digestive : *Enterobacter, Serratia, Pseudomonas,* etc. ; toutefois, les staphylocoques coagulase négative (SCN), germes les plus fréquents, se compliquent exceptionnellement de méningite.

3. Aspects clinicobiologiques

3.1. Diagnostic

Les signes cliniques sont peu spécifiques car les troubles de la réactivité et du tonus peuvent révéler une infection sans atteinte neurologique. Une fièvre, des troubles de conscience, des convulsions, une fontanelle bombante, un nouveau-né algique sont en faveur d'une méningite. Les signes de Kernig et Brudzinski sont rarement observés, souvent remplacés par une hypotonie axiale.

La ponction lombaire (PL) reste l'unique moyen diagnostique, quel que soit l'âge. Toutefois, chez le nouveau-né, la fréquence élevée des suspicions d'infection (30 % des nouveau-nés hospitalisés) contraste avec la faible incidence des infections néonatales confirmées et la rareté des méningites. Dans une série française récente, la fréquence des MB est de 3,73 % chez les nouveau-nés à terme hospitalisés et de 0,55 % chez les prématurés suspects d'infection. Cette fréquence inversée par rapport aux données épidémiologiques antérieures témoigne probablement d'un biais de recrutement dans les indications de la PL, plus faciles chez les nouveau-nés à terme hospitalisés en néonatologie, en particulier à partir de la deuxième semaine de vie.

3.2. Évolution sous traitement

La surveillance clinique est essentielle et permet le dépistage de complications précoces : mouvements anormaux, troubles de la réactivité. L'échographie transfontanellaire (ETF) n'a pas d'intérêt diagnostique mais recherche, au cours de l'évolution, une ventriculite sous la forme d'images hyperéchogènes en flocons dans la lumière ventriculaire et/ou une augmentation du volume ventriculaire qui témoigne d'une hydrocéphalie débutante liée à la réaction inflammatoire. Elles s'observent quel que soit le germe ; elles sont révélées par des troubles neurologiques, un retard à la stérilisation du LCR et/ou une hypoglycorachie persistante.

Les abcès sont également dépistés par l'imagerie : ETF, scanner et surtout IRM. Leur localisation est unique ou multiple, leur fréquence était, jusqu'à l'utilisation des fluoroquinolones, très élevée, 20 % des cas. Leur résorption sous traitement antibiotique prolongé est possible, mais elle est facilitée par une ponction évacuatrice.

Les infarctus ischémohémorragiques dont le diagnostic est fait à l'imagerie cérébrale – IRM et ETF – sont souvent révélés par des convulsions généralisées et persistantes.

Le risque de rechute au même germe est plus fréquent que celui de récidive et s'observe plus souvent avec les entérobactéries qu'avec le SGB ; il est prévenu par un traitement prolongé, de durée très supérieure à celle des méningites du nourrisson.

La mortalité varie selon les études de 0 à 44 %, mais la morbidité est de 30 à 50 % et est également fonction des lésions associées, ischémiques et/ou hémorragiques, en particulier chez le prématuré.

Les séquelles sont d'autant plus fréquentes que la concentration de germes est élevée, ce qui témoigne d'un délai dans le diagnostic. Un retard intellectuel et/ou moteur, une comitialité, des séquelles sensorielles, plus souvent visuelles qu'auditives, sont dépistés au cours du suivi systématique dont la durée est au moins de 2 ans.

4. Traitement

4.1. Traitement curatif

L'antibiothérapie parentérale est celle des infections systémiques néonatales et associe à la phase initiale, l'amoxicilline, une céphalosporine de troisième génération type céfotaxime et un aminoside *(tableau 2)*. La posologie des β-lactamines est doublée dès l'initiation du traitement. Après identification du germe, l'amoxicilline, ou plus rarement la céphalosporine, est arrêtée. Le céfotaxime est poursuivi pour *E. coli*, y compris pour les souches sensibles à l'amoxicilline, en raison d'un meilleur coefficient inhibiteur. Pour les SGB, les CMI (concentrations minimales inhibitrices) du céfotaxime et de l'amoxicilline sont comparables. Le traitement de *Listeria* associe l'amoxicilline, plus nétilmicine ou gentamicine. L'aminoside est administré uniquement par voie intraveineuse, en 20 à 30 min, et est poursuivi habituellement pendant 10 j. L'association d'un aminoside est systématique en France et rare aux États-Unis ; elle est, au plan

Tableau 2. Traitement des méningites néonatales.

Bactérie en cause	Antibiotiques	Posologie et voie d'administration	Durée du traitement
Streptocoque B	Amoxicilline	200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en intraveineuse	15 j
	ou céfotaxime	200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en intraveineuse	15 j
	+ aminoside	Fonction de l'âge gestationnel * en intraveineuse	10 j
E. coli et autres entérobactéries	Céfotaxime	200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en intraveineuse	21 j
	+ aminoside	Fonction de l'âge gestationnel * en intraveineuse	10 j
	+ ciprofloxacine	10 mg/kg × 2/j en intraveineuse (première semaine de vie) 10 mg/kg × 3/j en intraveineuse (j0-j7) (> une semaine de vie) (> j7)	4 j
L. monocytogenes	Amoxicilline	200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en intraveineuse	21 j
	+ gentamicine ou nétilmicine	Fonction de l'âge gestationnel * en intraveineuse	10 j

*Posologie des aminosides chez le nouveau-né: nétilmicine ou gentamicine
– nouveau-né < 34 semaines j0 – j7 : 2 à 2,5 mg/kg par 16 à 18 h
– nouveau-né > 34 semaines j0 – j7 : 2 à 2,5 mg/kg par 12 h
– ou dose unique journalière: - 32 à 36 semaines : 4,5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j$ en dose unique
- > 36 semaines : 6 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j$ en dose unique
– > j7 : 6 à 7,5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en deux injections

théorique, d'autant plus justifiée que la concentration de germes est souvent élevée et potentiellement responsable d'un effet inoculum vis-à-vis de la β–lactamine. L'aminoside est injecté selon un rythme dépendant de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal. Toutefois, l'administration en dose journalière unique, qui n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans cette pathologie, devrait entraîner des taux plus élevés dans le LCR à la phase initiale. L'injection d'aminoside par voie intraventriculaire, dans les MB à entérobactéries, s'accompagne d'un taux plus important de séquelles par rapport à la voie parentérale ; elle est donc contre-indiquée.

La β–lactamine est poursuivie 21 j pour tous les germes mais peut être réduite à 15 j pour le SGB dans les cas d'évolution d'emblée favorable en l'absence de complications précoces et de localisations secondaires.

L'efficacité est appréciée au plan bactériologique par la stérilisation du LCR, 36 à 48 h après le début du traitement ; un prélèvement 48 h après la fin du traitement permet moins un contrôle bactériologique que la vérification des constantes biochimiques, albumine et surtout glucose dont la baisse persistante implique d'éliminer une ventriculite et de prolonger l'antibiothérapie.

4.2. Place des fluoroquinolones

L'utilisation d'une fluoroquinolone chez le nouveau-né, essentiellement la ciprofloxacine et plus rarement la péfloxacine ou l'ofloxacine, a été rapportée dans la littérature depuis 10 ans. Les indications étaient le traitement d'infections septicémiques, de méningites et d'abcès cérébraux. Les germes en cause étaient des entérobactéries (*Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*), plus rarement *Pseudomonas* ou *Staphylococcus aureus*. Les indications des fluoroquinolones étaient variables: résistance aux antibiotiques ou non-disponibilité de molécules également utilisables, en particulier l'imipenem.

Ces essais thérapeutiques, ouverts et non comparatifs, étaient très favorables, chez le nouveau-né et le petit nourrisson:

– sept guérisons chez cinq nouveau-nés et deux nourrissons de 3 mois atteints de méningites à *E. coli* ($n = 3$), *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les fluoroquinolones utilisées ont été la ciprofloxacine (cinq fois) et la péfloxacine (deux fois). La durée du traitement a varié de 3 à 43 j, moyenne 24,6 j;

– guérison d'abcès cérébraux multiples compliquant une méningite à *Salmonella enteritidis* chez un nouveau-né né à terme de 3 j, après échec de l'amoxicilline et d'une combinaison céfotaxime–chloramphénicol; la ciprofloxacine a été utilisée pendant 33 j à la posologie de 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$;

– guérison d'une ventriculite à *Enterobacter cloacae* chez un nourrisson de 10 mois après échec de la ceftazidime et de l'imipenem; la ciprofloxacine a été utilisée pendant 21 j à la posologie de 35 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$;

– guérison d'une ventriculite à *Pseudomonas* chez un nouveau-né.

Dans ces observations, la fluoroquinolone est utilisée à titre curatif pour des germes peu ou non sensibles aux antibiotiques habituels.

Nous avons analysé, dans une étude rétrospective utilisant des cas contrôles historiques, le pronostic immédiat et à 2 ans, de deux groupes de nouveau-nés recevant (groupe I) ou ne recevant pas (groupe II) la ciprofloxacine pendant les 3 ou 4 premiers jours du traitement. Dans le groupe I est observée une réduction significative de la fréquence des abcès, 0/29 versus 6/30 ($p < 0,05$), des dilatations ventriculaires et de la mortalité 6,6 % versus 24 %. Surtout, à moyen terme, l'évolution normale est plus fréquente: 92,8 % versus 57,8 %. La durée du traitement n'a pas été évaluée.

L'efficacité clinique des fluoroquinolones dans le traitement des méningites s'explique par leur bonne pénétration dans le LCR. Toutefois, la ciprofloxacine bénéficie des meilleures CMI_{90} vis-à-vis d'*E. coli* (CMI_{90} ciprofloxacine = 0,01 mg/L, CMI_{90} ofloxacine = 0,1 mg/L, CMI_{90} péfloxacine = 0,1 mg/L). À la posologie de 20 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$, le taux obtenu dans le LCR varie entre 0,25 à 0,5 mg/L pour la ciprofloxacine et son coefficient inhibiteur (rapport concentration/CMI) est de 30 pour *E coli*.

La concentration tissulaire importante des fluoroquinolones, en particulier dans les macrophages mais également dans le tissu cérébral, contraste avec la mauvaise diffusion tissulaire des céphalosporines et l'inactivation des aminosides par le pus. De plus, les fluoroquinolones, contrairement aux β–lactamines, sont actives sur les bactéries en phase stationnaire; elles restent donc actives dans les collections suppurées. Cette particularité pharmacodynamique est probablement en relation avec leur efficacité dans le traitement des abcès cérébraux. Le développement de la localisation septique, cérébrale, contemporaine de la bactériémie initiale, ne serait donc pas prévenu par les céphalosporines dont la concentration tissulaire est insuffisante.

Dans notre expérience, nous associons à l'antibiothérapie habituelle, dès le diagnostic, la ciprofloxacine pendant les 4 premiers jours du traitement à la posologie 10 mg/kg × 2/24 h pendant la première semaine de vie et 10 mg/kg × 3/24 h au-delà.

La tolérance des fluoroquinolones, chez le nouveau-né comme chez le nourrisson, paraît bonne : une toxicité s'observe dans 0,9 à 2,1 % des cas sur le système nerveux central ; elles peuvent également potentialiser la neurotoxicité d'autres médicaments dont la caféine et la théophylline. Une coloration grise des dents a été rapportée sans que les critères d'imputabilité soient convaincants. Le suivi prospectif de sept prématurés et de neuf nouveau-nés ayant reçu une fluoroquinolone, comparés à un groupe contrôle, n'a révélé aucune anomalie, ni du développement ni de la croissance.

Toutefois les fluoroquinolones n'ont d'AMM (autorisation de mise sur le marché) chez l'enfant que dans le cadre de la mucoviscidose et leur utilisation doit être restreinte à des traitements n'ayant pas d'équivalent autorisé, ce qui paraît être le cas des méningites néonatales. Cette restriction est également justifiée par l'augmentation rapide des résistances d'*E. coli* aux fluoroquinolones.

5. Conclusion

Les méningites bactériennes en période néonatale sont rares. Le SGB est prédominant dans les formes précoces et *E. coli* est plus fréquent dans les formes tardives.

Les complications immédiates – abcès, ventriculite, infarctus ischémohémorragique – aggravent le pronostic et sont en partie liées à des localisations septiques contemporaines de la bactériémie initiale. La mortalité (5 à 30 %) et les séquelles (10 à 30 %) restent élevées avec une importante hétérogénéité selon les séries. Leur diagnostic repose sur la PL. La mauvaise spécificité des critères diagnostiques et l'implication thérapeutique justifie sa réalisation systématique en cas de suspicion d'infection.

Le traitement initial associe deux puis une β-lactamine à posologie élevée (200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$) et un aminoside. L'association systématique, dans les 4 premiers jours du traitement, d'une fluoroquinolone, semble réduire la fréquence des complications immédiates et à moyen terme.

Pour en savoir plus

Aujard Y, de Crépy A, Bingen E. Méningites purulentes du nouveau-né : 30 cas. Journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecines-Sciences ; 1991. p. 309-18.

Aujard Y, Le Huidoux P, Bedu A, et al. Cerebrospinal fluid ciprofloxacin penetration in newborn infants with bacterial meningitis. 40th Intersciences conference on antimicrobial agents and chemotherapy [Abstract A 16]. Toronto ; 2000 (non publié).

Aujard Y. Méningites néonatales : intérêt de la ponction lombaire systématique. Arch Pediatr 1997 ; 4 : 587.

Bannon M, Stuckfield P, Weindling A, Damjanovic V. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicemia. Arch Dis Child 1989 ; 64 : 1388-3.

Baumgartner ET, Steele RW. Bacterial meningitis in older neonates. Am J Dis Child 1983 ; 137 : 1502-4.

Baziomo JM, Krmi G, Kremp O, et al. Analyse rétrospective de 1 331 échantillons de liquide céphalorachidien chez le nouveau-né suspect d'infection. Arch Pediatr 1995 ; 2 : 833-9.

Bhutta Z, Favoaqui B, Sturm A. Eradication of a multiple drug resistant *Salmonella* paratyphi A causing meningitis with ciprofloxacin. J Infect 1992 ; 25 : 215-3.

Bingen E, Lambert Zechovsky N, Mariani-Kurkdjian P, et al. Bacterial counts in cerebrospinal fluid of children with meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990 ; 9 : 278-81.

Chardon H, Jardel E, Bellon O, et al. À propos de 2 237 cas de méningites suivis en temps réel à l'aide d'un serveur télématique dans les hôpitaux généraux [abstract 14/c]. 15e RICAI. Paris : 1995 (non publié).

Cohen R, Danan C, Aufrant C, et al. Fluoroquinolones et méningites In : Aujard Y, Gendrel D, Eds. Les quinolones en pédiatrie. Paris : Flammarion ; 1994. p. 105-10.

Dietzman DE, Fischer DW, Schoenknecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia – bacterial counts in blood. J Pediatr 1974 ; 85 : 128-30.

Goep JG, Lee CKK, Anderson T, et al. Use of ciprofloxacin in an infant with ventriculitis. J Pediatr 1992 ; 121 : 303-5.

Green SD, Ilunga F, Chasbrough JS, et al. The treatment of neonatal meningitis due to Gram negative bacilli with ciprofloxacin : evidence of satisfactory penetration in the cerebrospinal fluid. J Infect 1993 ; 26 : 253-6.

Gruskay J, Harris M, Costarino AT, et al. Neonatal *Staphylococcus epidermidis* meningitis with unremarkable CSF examination results. Am J Dis Child 1989 ; 143 : 580-2.

Hirsch JF, Roux F, Sainte Rose C, et al. Brain abscess in childhood ; a study of 34 cases treated by puncture and antibiotics. Child's brain 1983 ; 10 : 251-65.

Issacs D, Slack M, Wilckinson A. Successful treatment of *Pseudomonas ventriculitis* with ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1986 ; 17 : 535-8.

Klein J, Marcy M. Bacterial sepsis and meningitis. In : Remington JS, Klein JO, Eds. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. Philadelphie : WB Saunders ; 1995. p. 835-90.

Le Huidoux P, Bingen E, Bedu A, Aujard Y. Méningites néonatales : place des fluoroquinolones, Journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion ; 1999. p. 15-26.

Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranee T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on teeth. Pediatr Infect Dis J 1991 ; 10 : 619-20.

McCracken G, Mize S. A controlled study of intrathecal antibiotic therapy in Gram negative enteric meningitis of infancy. J Pediatr 1976 ; 89 : 66-72.

Moreno M, Vargas S, Poveda R, Saez Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developping Latin American Country. Pediatr Infect Dis J 1994 ; 13 : 516-20.

Ragunathan P, Potkins D, Watson J, et al. Neonatal meningitis due to *Salmonella typhi* murium treated with ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1990 ; 26 : 727-8.

Saez Llorens X, Remilo O, Mustafa M, et al. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis : current concepts and therapeutic implications. J Pediatr 1990 ; 116 : 671-84.

Sande M, Scheld W, Mc Cracken G, The Meningitis Study Group. Report of a workshop : pathophysiology of bacterial meningitis : implications for new management strategies. Pediatr Infect Dis J 1987 ; 6 : 1143-71.

Scheld WM. Quinolone therapy of the central nervous system. Rev Infect Dis 1989 ; 11 (suppl 5) : S1194-S202.

Waites KB, Rudd PT, Crouse DT, et al. Chronic Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections of central nervous system in preterm infant. Lancet 1988 ; i : 17-21.

Wessalowski R, Thomas L, Kivit J. Multiple brain abcesses caused by *Salmonella enteritidis* in a neonate : successfull treatment with ciprofloxacin. Pediatr Infect Dis J 1993 ; 12 : 683-8.

Wiswell T, Baumgart S, Gannon C Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis : will meningitis be missed? Pediatrics, 1995 ; 95 : 803-6.

Méningites bactériennes communautaires
© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Antibiothérapie des méningites de l'enfant

Robert Cohen, Antoine Bourrillon

- Pharmacocinétique et pharmacodynamie des molécules
- Stratégies antibiotiques en 2001

Les méningites bactériennes communautaires sont liées à l'envahissement du liquide céphalorachidien (LCR) par une bactérie qui s'y développe. Le nombre de cas de méningites bactériennes survenant chaque année dans le monde est estimé à un million, occasionnant plus de 200 000 décès.

Il convient de rappeler le caractère urgent d'un diagnostic clinique facile chez le grand enfant devant la coexistence d'un syndrome infectieux et d'un syndrome méningé franc; les signes d'alerte sont souvent plus difficiles à repérer chez un jeune nourrisson dont le comportement s'est modifié de façon brutale avec modification de contact auprès de l'entourage, somnolence inhabituelle, cris non calmés dans les bras de la mère, refus du biberon. La gravité clinique immédiate est liée à la sévérité des signes hémodynamiques ou neurologiques. Le pronostic reste lourdement grévé par les risques de retard psychomoteur chez le nourrisson et plus encore d'une surdité acquise dont les méningites purulentes, notamment à pneumocoques, sont la première cause chez l'enfant.

Les méningites purulentes de l'enfant constituent aussi dans les pays industrialisés une pathologie infectieuse sévère compte tenu du taux élevé de morbidité, de mortalité et de séquelles persistant malgré les progrès de mise au point et d'application de politique vaccinale et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi a-t-on une meilleure définition actuelle de paramètres pharmacologiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques et a-t-on pu progresser dans la compréhension de la physiopathologie des méningites pour mieux cibler des objectifs de traitement adjuvants.

La présence sur le marché de nombreux produits antibactériens efficaces à la fin des années 1980, donnait aux cliniciens l'impression d'un confort thérapeutique. Depuis 10 ans cependant, deux phénomènes contradictoires en termes d'efficacité thérapeutique sont apparus: la diminution de l'incidence des méningites bactériennes communautaires (en grande partie liée au vaccin contre *Haemophilus influenzae* b), et l'évolution des résistances de certains germes aux antibiotiques.

Ceux-ci n'ont cependant pas été accompagnés de façon parallèle de la mise sur le marché de nouvelles molécules. À titre d'illustration, le *tableau 1* donne, pour l'ensemble des antibiotiques proposés, la date de mise sur le marché.

Tableau 1. Date de première AMM des principaux antibiotiques proposés pour le traitement des méningites par la conférence de consensus de Lyon 1996.

Antibiotique	Année de mise sur le marché
Amoxicilline	1980
Céfotaxime	1980
Ceftriaxone	1984
Imipénème	1986
Vancomycine	1985
Fosfomycine	1979
Rifampicine	1981

1. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules

1.1. Pénétration dans le LCR

De très nombreuses publications ont étudié le passage des antibiotiques dans les espaces méningés. Malheureusement, il n'existe pas de standardisation ni pour les méthodes de dosage, ni pour le moment des prélèvements du LCR par rapport à l'administration des différents antibiotiques. Les concentrations des antibiotiques dans le LCR sont soumises à des variations importantes, liées en grande partie aux caractéristiques physicochimiques des molécules, aux doses utilisées, au degré d'inflammation des méninges. L'inflammation augmente la pénétration de pratiquement toutes les molécules, les corticoïdes diminuent, en expérimentation animale, celle de la vancomycine et à un degré moindre celles des céphalosporines de troisième génération (C3G).

La concentration d'un antibiotique dans le LCR résulte d'un équilibre entre l'entrée de la molécule à travers les membranes hémoméningées, et sa sortie. Les β-lactamines, notamment, sont excrétées de façon active au niveau des plexus choroïdes. Pour toutes les molécules, les concentrations obtenues sont très inférieures aux concentrations sériques, mais leur demi-vie y est plus longue *(tableau 2)*. Le rapport concentration LCR–concentration sérique ne paraît pas être un paramètre intéressant car trop influencé par le moment où sont effectués les prélèvements et les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules. Il paraît plus important de comparer les concentrations obtenues dans le LCR avec les CMI (concentrations minimales inhibitrices) ou mieux encore avec les CMB (concentrations minimales bactéricides) des antibiotiques pour les bactéries impliquées.

La stérilisation rapide du LCR est un facteur prédictif majeur de l'évolution des méningites purulentes traitées. Wilson, d'une part, et Lebel, d'autre part, ont montré, chez des enfants ayant une méningite à *H. influenzae*, qu'une stérilisation retardée du LCR (au-delà de 24 h) s'accompagnait le plus souvent de séquelles sensorielles ou neurologiques.

La stérilisation rapide du LCR dépend :

– de l'inoculum initial (une concentration bactérienne élevée est corrélée à une stérilisation retardée et un mauvais pronostic) ;

– de la rapidité de mise en route du traitement qui est, une fois le diagnostic établi, un élément important du pronostic ;

– des propriétés phamacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques choisis.

1.2. Activité bactéricide du LCR

Scheld et Sande ont été les premiers à souligner l'importance de l'obtention d'une activité bactéricide dans le modèle de la méningite expérimentale à pneumocoque. En effet, à la différence du sérum, le LCR ne possède pas de bactéricidie naturelle : il existe peu de phagocytes, peu d'anticorps, peu de complément, et l'activité opsonisante est faible. Les polynucléaires retrouvés dans les méningites, même s'ils sont nombreux, jouent un rôle mineur dans la

ou la ceftriaxone. Ces CMI sont très sensiblement inférieures aux concentrations obtenues dans le LCR avec ces molécules, mais le QI attendu reste inférieur à 10 *(tableau 2)*. Des constatations identiques ont pu être faites à propos des méningites à méningocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. On doit cependant souligner que, malgré l'augmentation de la résistance du pneumocoque, les modifications stratégiques antibiotiques effectuées, visant à prévenir l'échec de stérilisation du LCR, ont évité des conséquences supposées redoutables en termes de mortalité ou de morbidité.

L'absence d'activité bactéricide naturelle du LCR, la croissance bactérienne ralentie, et l'effet inoculum expliquent, en outre, l'impératif d'obtenir des concentrations d'antibiotiques très supérieures aux CMB. En effet, compte tenu pour partie de la faible concentration en fer du LCR, la croissance bactérienne est lente en ce site, ce qui conduit à augmenter les CMI et les CMB des antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne comme les β-lactamines. Ces molécules sont plus actives et ont des CMI plus basses, lorsque les bactéries sont en phase de croissance rapide.

De plus, la concentration des bactéries dans le LCR est souvent supérieure à celle utilisée au laboratoire pour déterminer les CMI. In vitro, la concentration habituelle est actuellement de 10^5 CFU/mL, alors que dans le LCR les concentrations bactériennes sont souvent très supérieures à ce chiffre. Or, les CMI et les CMB de différents antibiotiques, notamment des β-lactamines, augmentent de façon importante en présence de forts inocula.

Le *tableau 2* met en évidence les QI obtenus par les antibiotiques utilisés dans le traitement des méningites vis-à-vis des bactéries impliquées. Si, pour *H. influenzae*, *S. pneumoniae* et *N. meningitidis* sensibles à la pénicilline, les QI sont élevés, il n'en est pas de même pour le méningocoque de sensibilité diminuée et surtout le pneumocoque de haut niveau de résistance à la pénicilline.

Pour ces derniers, aucun antibiotique (y compris la vancomycine et la rifampicine) n'obtient de QI suffisant. Cela a conduit à :

- augmenter les doses de C3G ;
- utiliser des associations dans le but d'obtenir une synergie ;
- contrôler rapidement l'éradication bactériologique du LCR.

1.4. Temps au-dessus de la CMI

Depuis plusieurs années, il a été démontré sur différents modèles animaux que l'activité bactéricide des β-lactamines était indépendante de la concentration, et que le temps pendant lequel la concentration d'antibiotiques se situait au-dessus des CMI était le meilleur paramètre prédictif d'efficacité.

La période de temps nécessaire pour obtenir une efficacité maximale varie de 30 à 100 % du nycthémère selon le modèle. Ce type de résultats a été retrouvé par Craig dans les otites de l'enfant. Cet auteur a démontré que l'éradication optimale des bactéries de l'oreille moyenne nécessitait un temps au-dessus de la CMI de 50 à 60 %.

Pour les méningites à pneumocoque résistant aux céphalosporines, dans le modèle de la méningite expérimentale du lapin, Lustar et al. ont mis en évidence que la stérilisation n'était obtenue avec la ceftriaxone que lorsque le temps au-dessus de la CMB dans le LCR était quasiment à 100 %. De ce fait,

Tableau 3. Traitement de première intention des méningites purulentes de l'enfant.

Orientation étiologique	Adaptation thérapeutique Posologie-modalités
N. meningitidis	Amoxicilline ou C3G
S. pneumoniae	C3G + vancomycine 40-60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 4 perf. (> 60 min) ou perf. continue (dose de charge 15 mg/kg)
H. influenzae	C3G
Listeria	Amoxicilline indispensable en association avec gentamicine ou cotrimoxazole
Absence d'orientation sans signes de gravité	Céfotaxime 300 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 4 perf.
Absence d'orientation et signes de gravité	Amoxicilline + C3G

l'administration de cet antibiotique en deux doses par 24 h, le premier jour, donnait de meilleurs résultats en termes de bactéricidie.

2. Stratégies antibiotiques en 2001

Le *tableau 3* donne les modalités thérapeutiques de première intention proposées par la conférence de consensus de Lyon en 1996 et l'académie américaine de pédiatrie. Elles tiennent compte de l'ensemble des index pharmacologiques et cliniques prédictifs d'efficacité des antibiotiques.

Les recommandations actuelles se sont accordées à des objectifs stratégiques précis : deux objectifs doivent être atteints pour augmenter le QI (concentration in situ au pic des antibiotiques/CMI de la bactérie en cause) :

– élever le numérateur, donc les concentrations locales des antibiotiques en augmentant la posologie (et la pénétration supposée des antibiotiques dans le LCR) ;

– diminuer le numérateur, c'est-à-dire la CMI de l'antibiotique pour la bactérie en utilisant des associations synergiques.

La combinaison de ces deux stratégies a été retenue dans l'élaboration des recommandations dont l'actualité a confirmé le bien-fondé.

– Les recommandations américaines concernant le traitement des méningites de l'enfant, réactualisé par le Comittee of Infectious Diseases of American Academy of Pediatrics, préconisent, en première intention, chez les enfants âgés de plus de un mois, suspectés de méningite pneumococcique, l'association de céfotaxime (225 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$, en trois ou quatre injections) ou ceftriaxone (100 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en une ou deux injections) à de la vancomycine (60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en quatre injections) *(tableau 4)*. Le traitement est ensuite adapté en fonction des CMI, des β-lactamines, de la souche isolée *(tableau 5)*.

– En France, les recommandations ont été éditées à la suite de la conférence de consensus de février 1996.

Tableau 4. Adaptation du traitement antibiotique des méningites pneumococciques de l'enfant selon les CMI des β-lactamines d'après le Committee on Infectious Disease of American Academy of Pediatrics.

CMI de la pénicilline (mg/L)	CMI du céfotaxime ou de la ceftriaxone (mg/L)	Antibiotiques préconisés	Posologies préconisées (kg/j)
≤ 0,1	≤ 0,5	Pénicilline	300 000–400 000 UI en 4 ou 6 injections en intraveineuse
≥ 0,1	≤ 0,5	Céfotaxime	200–225 mg en 3 ou 4 injections en intraveineuse
		ou ceftriaxone	100 mg en 1 injection intraveineuse (2 injections le 1er jour)
	1	Céfotaxime	300 mg en 3 à 4 injections en intraveineuse
		ou ceftriaxone	100 mg en 1 injection intraveineuse (2 injections le 1er jour)
		+ vancomycine	60 mg en 3 ou 4 injections par jour
	≥ 2	Céfotaxime	300 mg en 3 ou 4 injections en intraveineuse
		ou ceftriaxone	100 mg en 1 injection en intraveineuse (2 injections le 1er jour)
		+ vancomycine	60 mg en 3 ou 4 injections par jour
		+ rifampicine	20 mg toutes les 12 h

Tableau 5. Estimation de la proportion de cas de méningite purulente à examen direct négatif selon l'agent étiologique.

S. pneumoniae	10–25 %
H. influenzae	15–30 %
N. meningitidis	25–50 %

L'examen du LCR permet d'orienter le traitement selon trois modalités qui méritent d'être soulignées ou discutées :

– l'identification d'un *Haemophilus infuenzae* ou d'un méningocoque par l'examen microscopique ou par les antigènes solubles ne remet pas en cause le traitement par une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ou ceftriaxone) en monothérapie. L'évolution de la résistance à la pénicilline des méningocoques (32 % en 1999) selon le centre de référence conduit en effet, à exclure l'éventualité d'un traitement d'attaque par l'amoxicilline en cas de méningite à méningocoque ;

– si *S. pneumoniae* est mis en évidence dès l'examen direct ou par les antigènes solubles ou dans l'éventualité d'une méningite purulente du nourrisson à l'examen direct négatif, le traitement de première intention doit aussi associer une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime ; ceftriaxone) à la vancomycine, ce d'autant plus que certains éléments d'orientation étiologique peuvent évoquer *S. pneumoniae* : antécédents de traumatisme crânien, chirurgie de la base du crâne, méningite, asplénie, contexte d'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine), association à une infection ORL et/ou pulmonaire, signes neurologiques focalisés, signes de gravité).

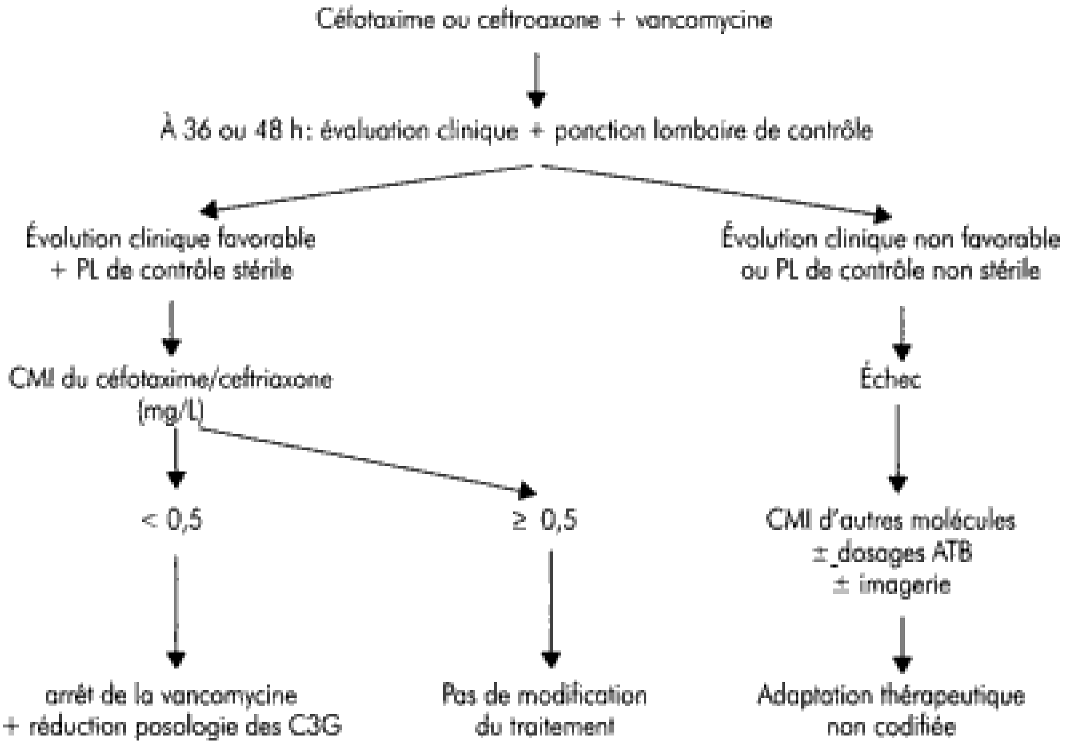

Céfotaxime ou ceftroaxone + vancomycine
À 36 ou 48 h : évaluation clinique + ponction lombaire de contrôle
Évolution clinique favorable + PL de contrôle stérile
Évolution clinique non favorable ou PL de contrôle non stérile
CMI du céfotaxime/ceftriaxone (mg/L)
Échec
< 0,5
≥ 0,5
CMI d'autres molécules ± dosages ATB ± imagerie
arrêt de la vancomycine + réduction posologie des C3G
Pas de modification du traitement
Adaptation thérapeutique non codifiée

Figure 1. **Traitement de première et de seconde intention des méningites à pneumocoque de l'enfant de plus de trois mois d'après le texte long de la conférence de consensus.**

Le traitement de première intention associe aussi le céfotaxime (300 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ divisés en 3 à 4 injections intraveineuses) ou le ceftriaxone [100 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 1 injection intraveineuse (le 1^er^ jour une injection toutes les 12 h semble préférable)] et de la vancomycine (60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ en 3 à 4 injections intraveineuses de plus de 60 min ou en perfusion continue avec, dans ce dernier cas, une dose de charge de 15 mg/kg).

La réévaluation se fait au terme de 36–48 h, sur les données cliniques et les résultats de l'examen du LCR initial. Dans la série de Geslin, dans l'enquête du groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, et dans une étude prospective récente utilisant l'association céfotaxime (300 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$) et vancomycine (60 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$), aucun échec d'éradication n'a ainsi été observé.

L'attitude thérapeutique ultérieure conduira à adapter le traitement en fonction du résultat de la CMI de la céphalosporine utilisée *(figure 1)* :

– CMI < 0,5 mg/L : arrêt de la vancomycine et réduction de la posologie de la céphalosporine ou modification de traitement par l'amoxicilline (150 à 200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$) si la CMI de l'amoxicilline ≤ à 0,5 mg/L ;

– CMI de la céphalosporine ≥ 0,5 mg/L : poursuite du traitement initial.

En cas d'échec clinique et/ou bactériologique, le traitement doit être modifié en prenant en compte les résultats de l'examen du LCR de contrôle, la CMI des antibiotiques, le résultat d'un éventuel dosage d'antibiotiques dans le LCR. En cas de retard à la stérilisation, l'adjonction de rifampicine ou de fosfomycine nous semble devoir être utilisée de façon préférentielle.

La durée proposée pour l'antibiothérapie est alors de 10 à 14 j, voire plus en cas de CMI de la β-lactamine utilisée ≥ à 0,5 mg/L et/ou d'évolution favorable mais lente.

La conduite à tenir devant une méningite pour laquelle l'examen direct ne révèle pas la présence de bactérie peut être discutée. S'il s'agit d'une méningite bactérienne, elle semblerait plus volontiers à ménincogoque qu'à pneumocoque *(tableau 5)*. Cependant, différentes enquêtes ont mis en évidence que plus de 50 % des enfants hospitalisés pour méningite étaient déjà sous antibiotiques, que l'examen direct pouvait être « inoculum-dépendant » et « opérateur-dépendant », ce qui peut conduire dans cette éventualité à proposer, en attendant les résultats de la culture, un traitement associant C3G et vancomycine.

3. Conclusion

Elle s'exprime en termes de perspectives thérapeutiques. Peut-on espérer du recours à de nouveaux antibiotiques ?

Parmi les céphalosporines, seul le cefpirome est un peu plus actif in vitro que le céfotaxime ou la ceftriaxone, et parmi les pénèmes, l'imipénème reste la molécule la plus performante, mais son fort potentiel convulsivant, en particulier dans les méningites, limite son intérêt. Le meropénème n'induit pas ce risque, mais il est moins actif in vitro sur le pneumocoque résistant aux β-lactamines.

Du fait de leur bonne pénétration dans les espaces méningés et de leur effet bactéricide rapide, les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque ont suscité des espoirs. Des phénomènes de toxicité imprévus ont conduit à arrêter le développement de la plupart d'entre elles.

Pour en savoir plus

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997 ; 99 ; 289-99.

Bingen E, Bourillon A. Méningite purulente du nourrisson. Est-il urgent de modifier le traitement de première intention ? Presse Med 1994 ; 23 : 763-65.

Bingen E, Lambert-Zechovsky N, Mariani-Kurkdjian P, et al. Bacterial counts in cerebrospinal fluid of children with meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9 : 278-81.

Casado-Flores J, Orsona B, Domingo P, Barquet F. Meningococcal meningitis during penicillin therapy for meningococcemia. Clin Infect Dis 1997 ; 25 : 1479.

Cohen R, De La Rocque F, Varon E, Geslin P. Antibiothérapie de première intention des méningites communautaires. Pédiatrie 1993 ; 48 : 37-49.

Conférence de consensus sur les méningites purulentes communautaires. Lyon 1996. Texte long. Méd Mal Infect 1996 : 26 : 952-73.

Craig W. Interelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cepahalosporins. Diagn Microbiol Infect Dis 1995 ; 22 : 89-96.

Decazes J, Ernst J, Sande M. Correlation of in vitro time kill curves and kinetics of bacterial killing in cerebrospinal fluid during ceftriaxone therapy of experimental *Escherichia coli* meningitis. Antimicrob Agents Chemother 1983 ; 24 : 463-7.

2. L'antibiothérapie initiale (24–48 premières heures) dépend de la présence d'éléments d'orientation étiologique

Trois données sont prises en compte.

2.1. La prévalence des bactéries responsables de méningites bactériennes de l'adulte

Les aspects épidémiologiques ont fait l'objet d'un autre chapitre et ne seront donc pas repris ici.

2.2. Les antécédents et l'examen clinique

La survenue d'une méningite à *S. pneumoniae* implique généralement la présence d'un ou de plusieurs facteurs favorisants : alcoolisme, existence d'un foyer ORL tel qu'une otite moyenne aiguë ou chronique, une mastoïdite ou une sinusite, splénectomie ou asplénie fonctionnelle, hypogammaglobulinémie, myélome multiple, diabète, insuffisance rénale chronique. *S. pneumoniae* est en outre la bactérie la plus fréquemment retrouvée lors des méningites purulentes, volontiers récidivantes, sur brèche ostéoméningée. Les méningites à pneumocoque surviennent exclusivement sur un mode sporadique. Le méningocoque peut être évoqué devant une notion d'épidémie, des troubles de la conscience peu profonds souvent limités à une confusion et une agitation, et surtout s'il existe un purpura. La responsabilité de *L. monocytogenes* au cours d'une méningite est particulièrement évoquée chez les malades âgés ou en cas d'immunodépression, notamment quand les troubles neurologiques ont été précédés de symptômes digestifs. Il n'existe pas de signe clinique véritablement suggestif de l'étiologie listérienne en dehors de l'atteinte des paires crâniennes dont l'incidence n'est que de 20 %. Dans une série de 40 malades hospitalisés en réanimation, cette incidence atteignait cependant 57 %. Plus de 80 % des malades ont des troubles de la conscience mais le syndrome méningé manque dans 40 % des cas à l'admission. La fréquence des convulsions et des déficits d'un hémicorps est d'environ 15 %. Les méningites à entérobactéries, principalement *E. coli*, sont exceptionnelles. Elles touchent surtout les sujets âgés et ont comme porte d'entrée le tube digestif ou les voies urinaires. Les méningites à *S. aureus* surviennent habituellement au cours d'endocardites ou d'épidurites. De rares observations de méningites à streptocoques, dont certaines compliquaient une endocardite ou un abcès du cerveau, ont également été rapportées.

2.3. Les résultats de l'examen direct du liquide céphalorachidien (LCR)

L'analyse cytologique et biochimique du LCR n'est pas discriminative, en particulier entre pneumocoque et méningocoque : plusieurs centaines à plusieurs milliers de polynucléaires, hypoglycorachie, protéinorachie généralement supérieure à 2 g/L. Au cours des méningites à *L. monocytogenes*, le LCR peut être macroscopiquement purulent, trouble ou clair, selon la quantité de polynucléaires. La formule typique, dite « panachée » car comportant un pourcentage comparable de polynucléaires et de lymphocytes, n'est retrouvée que dans moins

Tableau 3. Concentrations dans le liquide céphalorachidien des plus récentes céphalosporines, monobactames et carbapénèmes (d'après Modaï).

Antibiotique	Contexte clinique	Posologie	Concentration LCR (mg/L)
Cefpirome	Pas de méningite	2 g	0,50–0,83
Cefpirome	Méningite bactérienne	2 g	2,26–4,17
Céfépime	Méningite bactérienne	50 mg/kg/8 h	2,3–5,7
Aztréonam	Méningite bactérienne	30 mg/kg	18,4 ± 22,6
Aztréonam	Méningite purulente	2 g	7,2
Imipénème	Méningite bactérienne	1 g/6 h	0,5–11
Imipénème	Méningite bactérienne	25 mg/kg	1,36 ± 0,32
Imipénème	Méningite bactérienne	25 mg/kg × 3	1,87 ± 0,29
Méropénème	Méningite bactérienne	20 mg/kg	0,1–2,8
Méropénème	Méningite bactérienne	40 mg/kg	0,3–6,5

Tableau 4. Pénétration des fluoroquinolones dans le LCR des patients atteints de méningites ou de ventriculites (d'après Modaï).

Produit	Dose unitaire (n doses)	Temps de prélèvement (h)	Concentration (mg/L)
Péfloxacine	7,5 mg/kg (3)	2	4,8 ± 0,8
		4	3,8
	15 mg/kg (3)	2	8,3 ±1
		4	10,17± 0,85
Ofloxacine	200 mg/12 h (10)	2–12	0,5–9,45
	200 mg/12 h (3)	0,5–12	0,96–1,89
Ciprofloxacine	200 mg/12 h (3)	1	0,39 ± 0,22
		2	0,56 ± 0,39
		4	0,49 ± 0,20
		8	0,35 ± 0,21

Chez l'homme, des échecs de traitement en monothérapie par amoxicilline ou céphalosporine de troisième génération ont été rapportés, principalement chez des enfants. Ces échecs ont été observés sur des souches vis-à-vis desquelles la CMI était égale ou supérieure à 0,5 mg/L.

– La vancomycine est constamment active sur *S. pneumoniae* quel que soit le niveau de sensibilité de la souche aux β-lactamines, avec des CMI de 0,5 mg/L. Il faut cependant remarquer que la diffusion méningée de la vancomycine est médiocre, les concentrations obtenues dans le LCR, même avec des posologies de 40–60 mg/kg étant souvent inférieures à 5 mg/L. Des données in vitro et ex

Tableau 5. Pénétration des aminoglycosides dans le LCR (d'après Modaï).

Antibiotique	Contexte clinique	Posologie (mg/kg)	Concentration LCR (mg/L)
Gentamicine	Méningite à BGN	3,0–4,5	0–0,9
Tobramycine	Méningite purulente	1	0,15–0,50
Sisomicine	Méninges intactes ou enflammées	1	< 0,5
Nétilmicine	Méninges intactes	2	7,7
Amikacine	Méningite à BGN	7,5	2,1–4,6

Tableau 6. Pénétration des autres agents antibactériens dans le LCR (d'après Modaï).

Antibiotique	Contexte clinique	Posologie	Concentration LCR (mg/L)
Chloramphénicol	Méningite bactérienne	25–35 mg/kg	23,3 ± 7,7
Cotrimoxazole	Méningite à BGN	SMZ : 50 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$	20,4–62,8
		TMP : 10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$	1,9–5,7
Vancomycine	Méningite à BGN	40 mg/kg × 1	0,9
		10 mg/kg × 4	3,8
Teicoplanine	Méningite bactérienne	400 mg	< 0,3
Fosfomycine	Méningites enflammées	2–4 g	5,2–18,4
Fosfomycine	Méningite ourlienne	100 mg/kg	3,9–13,0
	Méningite à méningocoque	200 $mg \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$	2,8–20,6
Rifampicine	Méningite tuberculeuse	600 mg/j	0,20–0,40
Rifampicine	Méningite virale	600 mg/j	0,19–0,76
	Méningite tuberculeuse	600 mg/j	0,13–0,60
Métronidazole	Méninges intactes	2–4 g	6,0–22,7
Métronidazole	Méningites enflammées	2–4 g	17–39

BGN : bacilles à Gram négatif.

vivo par l'étude des titres bactéricides du LCR montrent l'existence d'une synergie entre vancomycine et céphalosporine de troisième génération, y compris sur des souches ayant une CMI de céfotaxime/ceftriaxone à 4 mg/L.

3.2. *N. meningitidis*

L'apparition de souches de méningocoques de moindre sensibilité à la pénicilline G est inquiétante (22 % dans une étude multicentrique française) et pourrait dans les années qui viennent faire reconsidérer les recommandations actuelles. Cependant, les CMI vis-à-vis des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G restent compatibles avec l'utilisation de l'amoxicilline.

3.3. *L. monocytogenes*

Cette espèce reste constamment sensible à l'amoxicilline qui constitue donc toujours le traitement de référence des méningites listériennes.

4. Antibiothérapie de première intention

Dans la majorité des cas, il existe une orientation étiologique : arguments cliniques ou examen direct du LCR *(tableau 7)*.

4.1. *S. pneumoniae*

L'antibiothérapie initiale comporte l'association suivante : céfotaxime (200–300 mg·kg^{-1}·j^{-1} en quatre ou six injections) ou ceftriaxone (70–100 mg/kg en une ou deux injections) + vancomycine (40–60 mg·kg^{-1}·j^{-1} en quatre perfusions ou en continu après dose de charge de 15 mg/kg). Certains auteurs préconisent une association céfotaxime ou ceftriaxone avec la rifampicine (1 200 mg en deux perfusions) lorsque des corticoïdes à fortes doses sont administrés, ces derniers étant susceptibles de diminuer les concentrations méningées de vancomycine. En cas d'allergie sévère aux β-lactamines, l'association vancomycine–rifampicine peut être recommandée.

Tableau 7. Méningites purulentes de l'adulte : antibiothérapie initiale.

Microorganismes suspectés	Antibiotiques	Allergie aux β-lactamines
S. pneumoniae	Céfotaxime (200–300 mg·kg^{-1}·j^{-1} ou ceftriaxone (70/100 mg/j) + vancomycine (40–60 mg·kg^{-1}·j^{-1})	Peu sévère : 1re dose de céphalosporine administrée en présence d'un réanimateur Sévère : vancomycine + rifampicine (1 200 mg/j)
N. meningitidis	Amoxicilline (200 mg·kg^{-1}·j^{-1}) ou céfotaxime (200–300 mg·kg^{-1}·j^{-1} ou ceftriaxone (70/100 mg/j)	Peu sévère : cf. plus haut Sévère : solnicol : 3 g/j
L. monocytogenes	Amoxicilline (200 mg·kg^{-1}·j^{-1}) + gentamicine (3–5 j)	Sévère : cotrimoxazole : 6–8 ampoules/24 h
S. aureus (rare : rechercher une endocardite ou une épidurite)	Oxacilline (200 mg·kg^{-1}·j^{-1}) + gentamicine + ofloxacine ou pefloxacine (800 mg/j)	Ofloxacine ou péfloxacine + aminoside
Bacilles à Gram négatif (très rares)	Céfotaxime (200–300 mg·kg^{-1}·j^{-1} + aminoside	
Examen direct négatif rechercher une collection (abcès ou empyème) ou une endocardite (scanner ou RMN)	Céfotaxime (200–300 mg·kg^{-1}·j^{-1} ou ceftriaxone (70/100 mg/j) + vancomycine (40–60 mg·kg^{-1}·j^{-1}) ou amoxicilline ou amoxicilline + céfotaxime	Cf. plus haut

4.2. *N. meningitidis*

On peut utiliser soit l'amoxicilline (200 mg·kg^{-1}·j^{-1}), soit la céfotaxime ou la ceftriaxone aux doses indiquées précédemment. En cas d'allergie sévère aux β-lactamines, le solnicol à la posologie quotidienne de 3 g administrés en trois injections intraveineuses est une alternative acceptée.

4.3. *L. monocytogenes*

Les céphalosporines sont inactives. L'amoxicilline est généralement associée à la gentamicine durant les 3 à 5 premiers jours, en raison de la synergie observée in vitro et in vivo, dans les modèles animaux. Chez les malades allergiques aux β-lactamines, il est possible d'utiliser le cotrimoxazole (6–8 ampoules par jour).

4.4. Pas d'orientation

En l'absence de toute orientation étiologique, en particulier lorsque l'examen direct du LCR est négatif, l'antibiothérapie n'est pas codifiée. Compte tenu du risque de pneumocoque de sensibilité réduite à la pénicilline G, l'association céfotaxime ou ceftriaxone avec la vancomycine apparaît logique. Toutefois, l'utilisation de l'amoxicilline reste possible car elle prend finalement en compte la grand majorité des hypothèses : *S. pneumoniae* (sauf si la CMI atteint ou dépasse 1 mg/L, *N. meningitidis* et *L. monocytogenes*. Dans cette situation, certains auteurs recommandent l'association amoxicilline et céphalosporine de troisième génération. Enfin, toute méningite puriforme aseptique doit faire rechercher, par un scanner ou par résonance magnétique nucléaire (RMN), une collection intracrânienne telle qu'un abcès ou un empyème. Selon le territoire atteint, les signes de localisation manquent parfois. La RMN peut permettre de mettre en évidence de petits empyèmes non visibles au scanner.

5. L'antibiothérapie doit être réévaluée après isolement de la bactérie et détermination de la sensibilité (48^{e} heure)

Le traitement de seconde intention des méningites à *S. pneumoniae* est plus difficile à schématiser, mais toute souche invasive de *S. pneumoniae* doit faire l'objet d'une mesure de la CMI, avec un E.test®, l'existence d'une sensibilité anormale à la pénicilline G est préalablement détectée à l'aide d'un disque d'oxacilline. Si la souche est de sensibilité normale, il est raisonnable de revenir à l'amoxicilline (200 mg/kg). Vis-à-vis des pneumocoques de sensibilité réduite à la pénicilline G, les modalités thérapeutiques dépendent principalement de la CMI des céphalosporines de troisième génération. Si celle-ci est inférieure à 0,5 mg/L, la vancomycine est arrêtée. Si la CMI est égale ou supérieure à 0,5 mg/L la vancomycine est poursuivie. Il est probable qu'une monothérapie par céfotaxime ou ceftriaxone est suffisante quand la CMI est de 0,5 mg/L, surtout avec une posologie de 300 mg·kg^{-1}·j^{-1}, mais les échecs signalés plus haut

Garraffo R. Pharmococinétique des antibiotiques dans le LCR chez l'homme. Pyrexie 1999; 3: 139-45.

Gehanno P, Loundon N, Barry B, Garabédian N. Méningites et porte d'entrée ORL. Med Mal Infect 1996; 26: 1049-52.

Lutsar I, McCracken GH, Jr, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. Clin Infect Dis 1998; 27: 1117-29.

Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer P, Lozniewski A, Kuntzburger O, et al. Is amoxicillin- cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for *Listeria* meningoencephalitis ? Review of 22 cases and the literature. J Infect 1996; 33: 79-85.

Modaï J. Pénétration des antibiotiques dans le LCR chez l'homme. Neuvième conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Les méningites purulentes communautaires. Med Mal Infect 1996; 26, n° spécial: 1032-43.

Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria* monocytogenes. 33 years'experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine 1998; 77: 313-36.

Neuvième conférence de consensus de la Société de pathologie infectieuse de langue française. Les méningites purulentes communautaires. Med Mal Infect 1996; 26, n° spécial.

Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 1997; 336: 708-16.

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrisson LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.

Wolff M, Régnier B, Bédos JP, Vachon F. Infections du système nerveux central chez l'adulte non immunodéprimé. In: Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation médicale. Paris: Masson; 2000. p. 1169-74.

Bien que les progrès de l'antibiothérapie permettent dans la quasi-totalité des cas de stériliser le liquide céphalorachidien dans les 48 h suivant le début du traitement, le pronostic des méningites suppurées n'a pas radicalement changé au cours des dernières années. La morbidité et la mortalité restent élevées, notamment pour les méningites à pneumocoques qui représentent désormais l'étiologie principale des méningites bactériennes tous âges confondus : la mortalité aux États-Unis est de 21 %, elle est de 8 % dans l'étude pédiatrique française avec un taux de séquelles de 30 %. Fait important, la mortalité et les séquelles sont indépendantes de l'existence ou non d'une résistance du pneumocoque à la pénicilline. Plus qu'une maladie infectieuse proprement dite, la méningite bactérienne est devenue une maladie inflammatoire touchant les vaisseaux cérébraux avec pour conséquence un œdème cérébral et une ischémie. C'est donc a priori en agissant sur ces facteurs que l'on peut espérer améliorer le pronostic de cette maladie.

1. La corticothérapie

L'utilisation de la corticothérapie à la phase précoce des méningites bactériennes repose sur des arguments théoriques, des arguments expérimentaux et s'appuie sur les résultats d'essais cliniques (*encadré 1*).

Au plan théorique, on sait que la pénétration d'une bactérie dans les méninges déclenche une réaction inflammatoire. Les facteurs déclenchants sont représentés par les constituants de la paroi bactérienne notamment l'acide teichoïque du pneumocoque et les endotoxines lipopolysaccharidiques des bactéries à Gram négatif. La lyse bactérienne induite par l'antibiothérapie, et notamment les β-lactamines, pourrait avoir un effet aggravant. Ces composants réagissent avec les systèmes de défense de l'hôte : interleukine 1, TNF-α, complément, prostaglandines, leucotriènes, facteur d'activation des plaquettes, générant une réponse inflammatoire dont l'impact essentiel est représenté par l'endothélium des vaisseaux cérébraux. L'altération de la paroi vasculaire va être à l'origine de troubles de la perméabilité membranaire, d'œdème cérébral et de thromboses responsables de phénomènes ischémiques générateurs des complications et séquelles. Or les corticoïdes, et notamment la dexaméthasone, sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des cytokines, des prostaglandines et des leucotriènes.

Au plan expérimental, l'administration de dexaméthasone dans la méningite à *Haemophilus influenzae* a permis de bloquer la libération de cytokines induite par l'antibiothérapie, l'action étant surtout nette lorsque le traitement corticoïde est délivré avant l'antibiotique. En cas de méningite expérimentale à pneumocoque, la dexaméthasone a aussi permis de réduire la perte auditive.

Enfin, de nombreux essais cliniques ont été réalisés : la plupart posent des problèmes méthodologiques, notamment concernant l'antibiothérapie associée, la durée du traitement par la dexaméthasone, la qualité et la durée du suivi à long terme. Surtout, ces essais réalisés dans les années 1980 ont porté quasi exclusivement sur les méningites à *H. influenzae* du nourrisson et de l'enfant. Il a été démontré, dans les méningites à *Haemophilus*, que la dexaméthasone ne réduit pas le risque de séquelles neurologiques mais que le risque de perte d'audition bilatérale, modérée ou sévère, est diminué de façon significative.

séquelle. Cela doit de toute façon être nuancé du fait d'une incidence de complications et de séquelles nettement moindre dans cette étiologie, comparée aux deux précédentes.

Enfin, l'utilisation de la corticothérapie n'est validée ni pour les méningites néonatales, ni pour les méningites dues à des germes différents des trois « classiques », ni dans les méningites de l'adulte. En revanche, tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que les effets adverses liés à l'utilisation de la dexaméthasone sont très rares, limités à une faible augmentation du risque de présenter une hémorragie digestive. En revanche, l'arrêt du traitement est souvent suivi d'un rebond fébrile, habituellement sans conséquences.

La conférence de consensus française de 1996 consacrée aux méningites purulentes communautaires a pris sur cette question une position quelque peu ambiguë : le texte court fait état d'« un rapport bénéfice/risque favorable de la corticothérapie précoce qui conduit à recommander l'administration de dexaméthasone au début du traitement des méningites purulentes de l'enfant, lorsqu'elles sont probablement dues aux bactéries communautaires usuelles ». Le texte long, en revanche, est plus nuancé, reconnaissant que la corticothérapie n'est validée que pour les méningites à *Haemophilus* alors que pour les méningites à pneumocoques « la démonstration de l'efficacité est moins bien étayée, un bénéfice semblant cependant se dégager de l'analyse des données disponibles ». Pour les méningites à méningocoque « les données manquent pour étayer l'efficacité de la corticothérapie, d'autant que les séquelles sont rares ».

De toute façon, ces recommandations mériteraient d'être révisées à la lumière de l'évolution de l'épidémiologie, marquée par la quasi-disparition (grâce à la vaccination) de la méningite à *H. influenzae* (seule indication validée) et de l'augmentation de la prévalence des souches de pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline pour lesquelles le non-contrôle de l'infection par le traitement antibiotique de première intention représente un risque réel.

Si une corticothérapie est décidée, elle doit faire appel à la dexaméthasone à la posologie de 0,15 mg/6 h, elle doit débuter précocement, au plus tard en même temps que la première injection d'antibiotique. La durée du traitement, initialement recommandée pour quatre jours, peut, semble-t-il, être ramenée à deux jours.

2. L'hydratation

Les méningites représentent une étiologie classique du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) (*encadré 2*). Le mécanisme en est mal connu. La plupart des auteurs le mettent en rapport avec des lésions inflammatoires de la région hypothalamohypophysaire. L'incidence de ce syndrome est cependant difficile à préciser car les données sont contradictoires.

On sait que l'œdème cérébral représente un mécanisme physiopathologique essentiel des méningites et de leurs complications. On sait également que l'hyponatrémie et l'hypo-osmolalité plasmatiques sont capables de créer ou d'aggraver un œdème cérébral du fait des mouvements d'eau induits. De là sont nées les recommandations largement répandues d'une restriction hydrique

Encadré 2. Le syndrome de sécrétion inappropriée

Le classique syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est, en fait, une interprétation erronée des données de laboratoire. L'élévation des taux circulants d'hormone antidiurétique est en réalité liée à une hypovolémie dont l'aggravation par un régime de restriction hydrique est susceptible de mettre en péril l'hémodynamique intracérébrale. Les apports hydrosodés à la phase aiguë d'une méningite bactérienne doivent donc être normaux, voire légèrement supérieurs. La restriction hydrique n'est indiquée que dans les cas rares (mais réels) de SIADH documentés.

systématique à la phase aiguë des méningites suppurées. À la lumière de travaux ultérieurs, il apparaît que ce dogme doit être remis en cause.

Les fondements de ce dogme reposent en fait essentiellement sur les travaux de l'équipe de Kaplan et al. Ces auteurs ont comparé les taux d'arginine vasopressine (AVP) des enfants normaux, des enfants porteurs d'une maladie fébrile sans atteinte méningée et d'enfants présentant une méningite bactérienne. Les taux d'AVP plasmatiques sont significativement plus élevés chez les enfants atteints de méningite bactérienne avec un rapport AVP/Na plasmatique significativement plus élevé, ce que ces auteurs estiment significatif d'une réponse en ADH non adaptée à la natrémie. En outre, cette équipe a montré qu'il existait une corrélation entre la natrémie à l'entrée et l'évolution, en particulier la survenue de convulsions, d'épanchement sous-dural et d'anomalies neurologiques à un mois et l'abaissement du quotient intellectuel à un an.

À partir de ces données sont nées les recommandations d'une restriction hydrique systématique (à l'exception des malades choqués) à la phase initiale du traitement des méningites : administration de 800 à 1 000 mL/m^2 dans les premières 24 h, soit approximativement 50 % des besoins hydriques normaux, 25 à 50 % de ce volume étant constitués par du sérum salé isotonique. Lorsque la natrémie devient > 135 mmol/L les apports sont élargis progressivement, la ration hydrique normale étant habituellement atteinte entre la 36^e et la 48^e h, en continuant à surveiller la natrémie pendant 2 à 3 j.

Un démenti des théories de l'équipe de Kaplan est apporté par un travail de Powell et al. Ces auteurs ont randomisé des enfants atteints de méningite à recevoir, dans les 24 premières heures, soit une restriction hydrique, soit les besoins normaux plus une supplémentation destinée à compenser le déficit hydrique et sodé calculé en fonction de la perte de poids. Cette étude montre que le taux plasmatique d'AVP à 24 h est significativement plus bas chez les malades supplémentés en liquide que chez ceux soumis à la restriction hydrique. Chez les malades soumis à une supplémentation hydrosodée le taux d'AVP plasmatique à 24 h redevient approprié à l'osmolalité, à l'inverse des malades soumis à une restriction hydrique.

L'élévation des taux d'AVP dans les méningites n'est pas liée à une sécrétion inappropriée mais secondaire à l'hypovolémie qui, à côté de l'osmolalité, représente un stimulus puissant de la sécrétion d'ADH. D'autres stimulus connus tels l'hypotension, les nausées, les vomissements peuvent également être impliqués. La supplémentation en eau et en sel permet de normaliser les taux circulants d'AVP plus rapidement que la restriction hydrosodée.

Enfin, une étude randomisée de Singhi et al. démontre que la restriction hydrique n'améliore pas le pronostic des méningites et qu'au contraire la réduction du volume de l'eau extracellulaire (engendrée par la restriction liquidienne) est significativement corrélée à une évolution compliquée. En effet, les enfants soumis à une restriction hydrique ont une diminution de l'eau totale et de l'eau extracellulaire alors que ces paramètres restent stables chez les enfants hydratés normalement. Surtout, les enfants qui, en 48 h, réduisent leur eau extracellulaire de plus de 10 mL/kg ont une augmentation significative du risque de complications et séquelles comparés à ceux qui réduisent leur eau extracellulaire de moins de 10 mL/kg. Ainsi, non seulement la restriction hydrique n'améliore pas le pronostic des méningites, mais la perte d'eau extracellulaire augmente le risque d'évolution défavorable. Les auteurs attribuent l'augmentation des séquelles neurologiques observées par l'équipe de Kaplan chez les enfants hyponatrémiques au fait qu'ils ont été soumis à une restriction hydrique. L'explication probable est que la restriction hydrique entraîne une hypovolémie et une diminution de la pression artérielle moyenne qui peut être responsable d'une chute du débit sanguin et de la pression de perfusion cérébrale. Des faits expérimentaux vont dans ce sens: dans le modèle de la méningite à pneumocoque du lapin, les animaux soumis à une restriction hydrique présentent, par rapport à ceux soumis à une hydratation normale, une augmentation significative des lactates dans le LCR témoignant d'un métabolisme anaérobie et d'une ischémie cérébrale.

Ainsi, dans la situation habituelle d'un enfant sans évidence de choc, d'hypovolémie ou de déshydratation, les apports hydriques perfusés dans les premiers jours du traitement d'une méningite bactérienne doivent donc être normaux, voire légèrement supérieurs pour compenser un déficit hydrique habituellement présent et latent. Il en est de même des apports sodés.

En revanche, le malade doit être soigneusement surveillé quant à la survenue possible d'un SIADH par une mesure de la diurèse, un contrôle biquotidien du poids et la natrémie et, au moindre doute, une mesure de la natriurèse et de l'osmolalité plasmatique et urinaire.

Le SIADH avéré est une situation globalement rare au cours de l'évolution des méningites bactériennes et se rencontre habituellement dans le cadre de méningites compliquées, accompagnées de troubles neurologiques sévères.

Le diagnostic de SIADH est évoqué devant une oligurie associée à une prise de poids, en l'absence d'œdèmes. Il repose sur des critères biologiques: hyponatrémie < 130 mmol/L contrastant avec la persistance d'une natriurèse élevée (concentration > 60 mmol/L et densité urinaire > 1 020). L'élément décisif est une osmolalité urinaire (habituellement > 300 mOsm/L) supérieure à l'osmolalité plasmatique (habituellement < 250 mOsm/L). Ces critères sont significatifs d'un SIADH en l'absence d'hypovolémie, d'insuffisance rénale ou surrénalienne.

Le traitement sera alors modulé en fonction de l'existence ou non de signes neurologiques attribuables à l'hyponatrémie (coma, convulsions) et de l'importance de l'hyponatrémie. Il comportera:

– une restriction hydrique modérée (50 à 75 % des besoins normaux) en cas d'hyponatrémie > 120 mmol/L et asymptomatique, une restriction hydrique sévère (pertes insensibles + diurèse soit environ 1 $mL \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ + diurèse) en cas d'hyponatrémie < 120 et/ou de troubles neurologiques ;

– une recharge sodée destinée à compenser le déficit lié à l'hypernatriurèse lorsque la natrémie est < 110 mmol/L et/ou qu'il existe des troubles neurologiques associés. Cette recharge sodée est effectuée par une perfusion rapide (15 à 30 min) de 1,5 mmol/kg de sodium suivie éventuellement d'une quantité équivalente perfusée sur 2 h, cela sous forme de sérum salé hypertonique ;

– dans les formes très sévères, on pourra en outre administrer un diurétique (furosémide 1 à 2 mg/kg en intraveineuse) ou de l'urée à 30 % (1g/kg/dose par sonde gastrique).

3. Contrôle et prévention des convulsions

Il est généralement admis que 20 à 30 % des enfants présentant une méningite suppurée convulsent à la phase initiale de leur affection, environ 10 % avant l'admission, le plus souvent dans les heures qui suivent (*encadré 3*). Contrairement à celles qui surviennent après plusieurs jours de traitement, les convulsions précoces ne sont pas prédictives d'un pronostic fâcheux dans la mesure où elles sont brèves et généralisées. En revanche, les crises prolongées peuvent entraîner des lésions de nécrose ischémique et une destruction des neurones corticaux, en particulier dans le lobe temporal, lésions interprétées comme relevant de l'incapacité du débit sanguin cérébral à s'adapter à la demande énergétique supplémentaire provoquée par les décharges électriques des neurones.

Une dose de charge de phénytoïne (5 à 10 mg/kg) ou plus volontiers en France de phénobarbital (5 à 10 mg/kg) représente le traitement proposé pour les crises généralisées brèves. Un traitement d'entretien est par la suite nécessaire, mais celui-ci peut être arrêté à la sortie de l'hôpital si l'évolution est favorable.

En cas de crise prolongée, l'administration de benzodiazépines est recommandée, notamment de diazépam à la dose de 0,2 à 03 mg/kg, plus souvent 0,5 mg/kg/dose. Un traitement de relais est indiqué en soulignant l'effet

Encadré 3. Convulsions

Environ 15 à 20 % des méningites bactériennes convulsent à la phase précoce de leur maladie. Les crises précoces n'ont pas de caractère pronostique péjoratif si elles sont brèves et généralisées. Le traitement proposé fait appel à la phénytoïne ou au phénobarbital, aux benzodiazépines en cas de crise prolongée. Une attention particulière doit être dévolue à l'effet hémodynamique délétère des barbituriques et des associations médicamenteuses.

L'utilité d'un traitement préventif par phénobarbital en intraveineuse mérite d'être discutée chez le nourrisson.

dépresseur respiratoire de l'association phénobarbital–benzodiazépine. Le dipropyl-acétate représente une option plus volontiers utilisée en France.

La prescription systématique de barbituriques à titre préventif à la phase initiale d'une méningite n'est pas une recommandation classique. Cependant, dans une étude prospective non randomisée où les enfants recevaient systématiquement une dose de 15 mg/kg par voie intraveineuse à l'admission, suivie de 5 mg·kg^{-1}·j^{-1} per os jusqu'à la guérison de la méningite, l'incidence des convulsions n'a été que de 13 % et aucun des enfants recevant du phénobarbital n'a convulsé. Bien qu'aucune forme grave de méningite n'ait été incluse dans cette étude, ce problème mériterait une étude randomisée, au moins chez le nourrisson. L'effet favorable des barbituriques sur l'hypertension intracrânienne, habituelle à la phase initiale des méningites peut représenter un argument supplémentaire à son utilisation.

4. Contrôle de la fièvre

La fièvre augmente la pression intracrânienne et le risque de convulsions, surtout chez le jeune enfant, et représente ainsi un élément indésirable à la phase initiale des méningites suppurées (*encadré 4*). En revanche, l'évolution thermique sous traitement antibiotique représente un élément essentiel de surveillance. En outre, une étude démontre que l'hyperthermie freine considérablement la croissance du pneumocoque, aussi bien in vitro qu'in vivo dans le cadre de la méningite expérimentale à pneumocoque du lapin. Alors qu'à 37 °C le temps moyen de doublement des souches est de 0,61 h, in vitro et de 0,85 h, dans le LCR, aucune croissance bactérienne n'est observée à une température de 41 °C. La fièvre apparaît donc comme un des éléments de défense de l'hôte qui devrait dans une certaine mesure être respectée. La prudence serait donc de ne traiter par antithermiques que les fièvres menaçantes dépassant 39,5° et d'éviter l'hypothermie dans les formes graves.

La fièvre dure en moyenne 5 j et 16 à 47 % des enfants restent fébriles au-delà de ce délai. En l'absence d'anomalies persistantes du LCR, l'origine la plus habituelle de cette fièvre est inflammatoire, accompagnée d'une élévation de la CRP (*C-réactive protéine*), d'une hyperplaquettose et parfois de réactions articulaire, voire péricardique à distinguer d'une localisation bactérienne. Ce tableau réagit habituellement bien à un traitement anti-inflammatoire salicylé ou corticoïde. Les autres causes à rechercher sont les infections nosocomiales,

Encadré 4. La fièvre

La fièvre augmente la pression intracrânienne et le risque de convulsions. Cependant des données expérimentales démontrent que la fièvre est un moyen de défense de l'hôte permettant de limiter la croissance bactérienne. Elle pourrait être relativement respectée (jusqu'à 39 °C ou 39,5 °C) d'autant que son évolution sous traitement antibiotique représente un précieux élément de surveillance.

les fièvres aux antibiotiques, les épanchements sous-duraux et exceptionnellement les abcès intracérébraux.

5. Traitement des formes graves et compliquées

Les mécanismes physiopathologiques fondamentaux des complications neurologiques des méningites suppurées sont représentés par l'atteinte inflammatoire de la vascularisation cérébrale, les troubles de la circulation du LCR et leur retentissement sur le parenchyme cérébral (*encadré 5*).

Les lésions de l'endothélium des vaisseaux cérébraux entraînent l'afflux des plaquettes, des phénomènes de microthrombose et la rupture de la barrière hémoméningée. L'augmentation de la perméabilité de cette barrière va permettre la pénétration dans le système nerveux de composés en provenance du compartiment sanguin, qui vont modifier l'environnement neuronal et créer un œdème vasogénique. Il s'y ajoute un œdème cytotoxique lié à la libération de radicaux libres par les polynucléaires du LCR qui, à côté de leur rôle de défense, peuvent avoir un effet délétère important. L'encombrement des citernes de la base, des villosités arachnoïdiennes, des espaces sous-arachnoïdiens corticaux par des polynucléaires et de la fibrine, entraîne une gêne à la circulation du LCR et un trouble de sa résorption aggravé par la nécrose des plexus choroïdes. L'hypertension du LCR crée ainsi une extravasation liquidienne dans le parenchyme cérébral à l'origine d'un œdème interstitiel.

L'hypertension intracrânienne (HIC) est un des facteurs pathogéniques essentiels par son retentissement sur la circulation cérébrale. Cette HIC va en effet entraver la circulation dans les vaisseaux cérébraux, aggravant les lésions ischémiques liées aux microthromboses vasculaires. Il existe en outre un système d'autorégulation qui permet de maintenir stable le débit sanguin cérébral dans des limites assez larges de variation de la pression artérielle. Plusieurs travaux ont démontré que ce système d'autorégulation disparaît à la phase aiguë des

Encadré 5. Formes graves

Les manifestations neurologiques graves observées à la phase initiale des méningites suppurées sont liées à l'hypertension intracrânienne et à l'ischémie cérébrale résultante. Le risque majeur est l'engagement.

La priorité est de rétablir une situation hémodynamique correcte en se rappelant de la formule :

pression de perfusion cérébrale = pression artérielle moyenne
− pression intracrânienne moyenne

Le traitement d'urgence de l'œdème cérébral fait appel pour l'essentiel à la ventilation mécanique et au mannitol.

Le monitorage de la pression intracrânienne est sans doute utile en urgence chez les malades présentant des signes d'engagement ou dont l'état neurologique s'aggrave.

Encadré 6. Quand différer la PL?

La ponction lombaire doit être différée :

- en cas d'état hémodynamique précaire ;
- lorsqu'il existe des signes patents d'HIC ;
- lorsqu'il existe un syndrome de CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ;
- lorsque l'aiguille doit traverser une zone infectée.

l'ischémie. Par ailleurs, il n'existe aucune preuve que l'administration de corticoïdes soit efficace dans cette indication.

Le mannitol semble être le produit de choix. Son efficacité a été démontrée expérimentalement dans la méningite expérimentale du lapin à *H. influenzae* où l'administration de mannitol fait chuter la pression du LCR et le taux de lactate, témoin d'une amélioration de l'hémodynamique intracérébrale. Dans la méningite expérimentale du rat à pneumocoque, le mannitol administré tant en bolus qu'en infusion continue améliore la circulation cérébrale, diminue la pression intracrânienne et la quantité d'eau intracérébrale, peut-être par un mécanisme de chélation des radicaux libres. L'administration de mannitol en bolus à la dose de 0,5 à 2 g/kg est particulièrement indiquée devant des signes patents d'engagement.

Le monitorage de la pression intracrânienne dans les méningites a été rapporté pour la première fois par Nugent et al. Les équipes qui ont pratiqué ce monitorage tant chez l'adulte que chez l'enfant concluent dans le même sens : il existe une corrélation entre le niveau de pression intracrânienne et surtout de pression de perfusion cérébrale et le pronostic. Par ailleurs, le monitorage de la pression intracrânienne permet de guider le traitement. Cependant, il n'existe aucune preuve que le monitorage de la pression intracrânienne et le traitement agressif de l'œdème cérébral améliorent le pronostic des malades et en réalité, la pression intracrânienne est rarement monitorée dans cette pathologie. L'indication nous semble malgré tout justifiée dans les formes graves avec d'emblée des signes d'engagement ou chez les malades qui s'aggravent sous traitement.

6. Imagerie cérébrale et indications neurochirurgicales

À la phase initiale d'une méningite bactérienne communautaire chez le nourrisson et l'enfant, des troubles neurologiques ont toute chance d'être liés à une hypertension intracrânienne et le transport d'un malade pour scanner ou IRM fait courir un risque qui n'est pas à l'évidence justifié par les bénéfices attendus des donnés de l'examen. L'examen sera alors différé après stabilisation de l'état du malade. Cela n'est sans doute pas valable pour les méningites bactériennes d'autres étiologies et celles liées aux germes de la période néonatale où les indications neurochirurgicales sont sans doute plus fréquentes. Dans des circonstances moins dramatiques ou lors des complications retardées, les indica-

✍ Encadré 7

L'imagerie cérébrale est habituellement peu utile dans les tableaux graves de la période initiale en relation avec un œdème cérébral.
L'épanchement sous-dural est une constatation fréquente. Il est le plus souvent régressif spontanément et l'évacuation n'est indiquée qu'en cas d'épanchement compressif ou de suspicion d'empyème.
L'hypothèse d'une hydrocéphalie obstructive doit être considérée en cas de méningite à germe inhabituel ou dans certaines méningites à pneumocoque. Un dérivation ventriculaire externe en urgence peut alors avoir un effet bénéfique.

tions de l'imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou mieux IRM) sont plus larges. Cet examen s'impose devant des crises convulsives ou des déficits moteurs focalisés, une HIC incontrôlée si la pression intracrânienne est monitorée, une augmentation anormale du périmètre crânien, une fièvre inexpliquée ou prolongée. Cet examen s'impose bien entendu avant la PL chez un malade présentant des signes d'HIC sans évidence de méningite.

Les indications neurochirurgicales concernent trois situations:

– *l'abcès cérébral,* éventualité rare dans les méningites liées aux germes habituels. Le traitement de première intention est médical. L'indication d'un geste neurochirurgical (ponction, drainage ou excision) est posée secondairement en fonction de l'évolution clinique du malade, de la localisation de l'abcès et de l'évolution de l'image sous traitement;

– *l'épanchement sous-dural* est une éventualité fréquente, en particulier chez le nourrisson due à la conjonction de troubles de la perméabilité capillaire par vascularite, de foyers d'ischémie cérébrale et de l'HIC qui favorise la transsudation de liquide dans l'espace sous-dural. La propagation de l'infection à cette poche liquidienne créant un empyème est, en revanche, rare mais représente une indication indiscutable de drainage. Dans la plupart des cas, les épanchements liquidiens simples régressent spontanément et une évacuation n'est nécessaire que devant l'évidence de signes de compression: augmentation de la circonférence crânienne, signes neurologiques en foyer persistants, signes d'HIC, effet de masse à la tomodensitométrie. Si la simple ponction peut être suffisante, la dérivation sous-duro-péritonéale est la technique de référence, sauf en cas d'évidence ou de suspicion d'empyème où une dérivation externe transitoire s'impose;

– *l'hydrocéphalie aiguë obstructive* est rarement observée à la phase précoce des méningites classiques, à l'exception de quelques cas de méningites à pneumocoque. En revanche, cette hypothèse doit être plus systématiquement envisagée devant un tableau neurologique inquiétant en cas de germe inhabituel ou de méningite de la période néonatale. L'association d'une dilatation ventriculaire ou d'une image de pyocéphalie et d'un tableau d'HIC doit faire poser l'indication de dérivation ventriculaire externe en urgence, éventuellement après essai d'utilisation des médicaments tels l'acétazolamide ou le glycérol censés réduire la production de LCR.

Sande MA, Scheld WM, McCracken GH, the Meningitis Study Group. Report of a workshop: pathophysiology of bacterial meningitis. Implications for new management strategies. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 1143-7.

Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-6.

Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, et al. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 495-503.

Small MP, Tauber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rate in experimental pneumococcus meningitis in rabbits. Infect Immun 1986; 52: 484-7.

Syrogiannopoulos GA, Lourida AN, Theodoridou MC, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children: 2 versus 4 days regimen. J Infect Dis 1994; 169: 853-8.

Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, McCracken GH. Mannitol treatment in experimental Haemophilus influenzae type b meningitis. Pediatr Res 1987; 22: 118-22.

Tauber MG. Brain oedema and intracranial pressure in experimental meningitis. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 1149-50.

Tureen JM, Tauber MG, Sande MA. Effect of hydration status on cerebral blood flow and cerebrospinal fluid lactic acidosis on rabbits with experimental meningitis. J Clin Invest 1992; 89: 947-53.

Le diagnostic de méningite repose sur l'examen clinique et la ponction lombaire. En urgence, l'imagerie est nécessaire lorsque le diagnostic est incertain, ou que des signes cliniques (fièvre persistante, crises convulsives, déficit neurologique, etc.) font craindre une complication (hydrocéphalie, abcès, empyème, etc.). Quel qu'il soit, l'examen radiologique ne doit jamais retarder la prise en charge thérapeutique.

En pratique, en urgence et tous âges confondus, la tomodensitométrie (TDM) reste l'examen de choix ; l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est supérieure à la TDM, mais a l'inconvénient d'une moins grande disponibilité, et nécessite le plus souvent une sédation chez le petit enfant.

L'échographie transfontanellaire (ETF) est un examen facile à réaliser chez le nouveau-né et le nourrisson, ne nécessitant ni déplacement ni sédation.

À distance de l'épisode infectieux, l'imagerie permet de rechercher une porte d'entrée, notamment lors des méningites post-traumatiques ou récidivantes et concourt au bilan et à la prise en charge des séquelles neurologiques.

1. Apport des différentes techniques d'imagerie

1.1. L'échographie transfontanellaire

Cet examen est possible lorsque la fontanelle antérieure est encore ouverte, soit, en règle générale, avant l'âge de 9 mois. Il est réalisé, de façon optimale, avec des sondes de différentes fréquences, permettant l'étude du parenchyme, des ventricules, mais aussi de la convexité proche de la fontanelle.

L'ETF permet l'évaluation de la taille des ventricules, de leur contenu et de leurs parois pour le diagnostic d'hydrocéphalie et/ou de ventriculite. L'étude du parenchyme et des collections sous-durales est aisée pour les régions proches de la fontanelle, mais les régions très latérales des hémisphères et la fosse postérieure sont plus difficiles à analyser *(figure 1)*.

L'ETF permet également l'étude en mode Doppler-couleur des vaisseaux du polygone de Willis et des sinus veineux *(figure 2)*.

1.2. La tomodensitométrie

La TDM reste l'examen de première intention en urgence chez l'enfant : il est facilement disponible, et nécessite de moins en moins une sédation chez le petit, en raison de la rapidité croissante d'acquisition des images.

Elle est réalisée avant et après l'injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Outre les classiques mais rares prises de contraste méningées traduisant l'inflammation, la TDM permet la détection de toutes les complications intracrâniennes (œdème, abcès, hydrocéphalie, collections sous-durales, etc.). Sa sensibilité moindre par rapport à l'IRM tient essentiellement aux artefacts d'origine osseuse (voûte du crâne, pyramides pétreuses, etc.).

La TDM en haute résolution (coupes millimétriques, filtre osseux) est également utile au bilan étiologique : recherche de brèche ostéo-duremérienne ou de malformation de l'oreille.

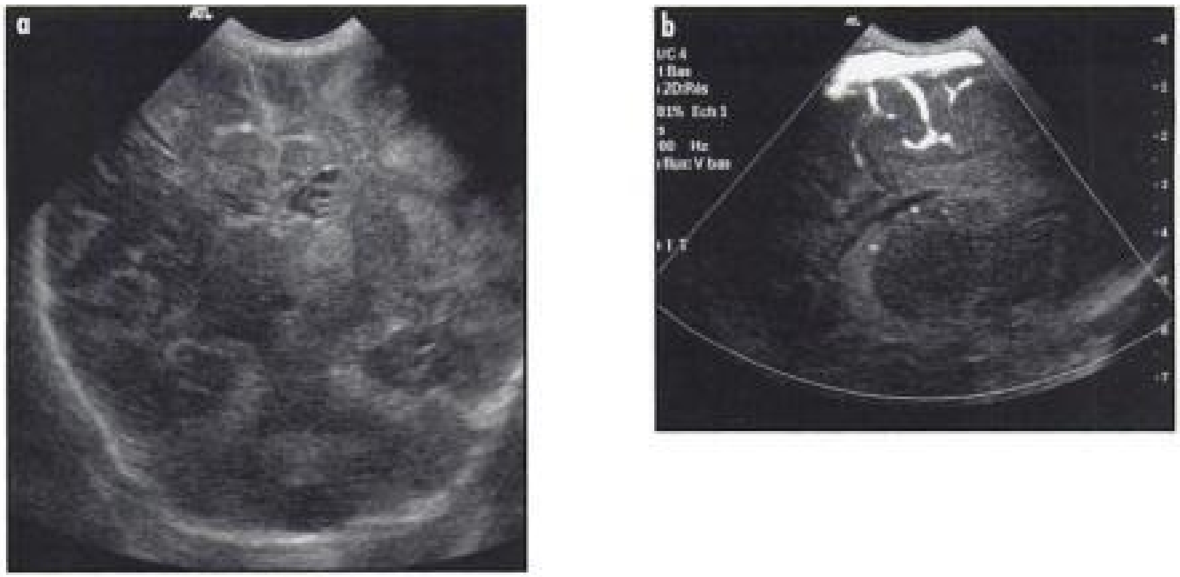


Figure 2. Nouveau-né à terme. Méningite à streptocoque du groupe B.
a: ETF. Aspect cloisonné des ventricules : ventriculite. Hyperéchogénicité des sillons, épaissis à gauche surtout, pouvant correspondre à un début de cérébrite. Hyperéchogénicité thalamique G : lésion ischémique (et hémorragique à la TDM, non montrée). **b:** écho-doppler du sinus longitudinal supérieur : perméable.

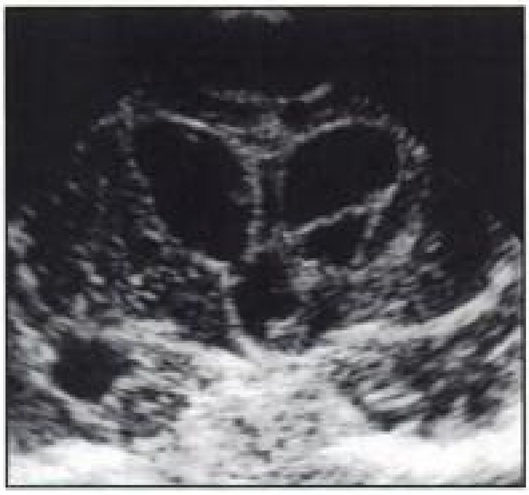


Figure 3. Nouveau-né de 1 mois. Méningite à streptocoque du groupe B.
ETF. Coupe frontale. Les ventricules sont dilatés. Leurs parois sont hyperéchogènes et ils sont cloisonnés (ventricule latéral gauche et troisième ventricule), ce qui témoigne d'une ventriculite.

antécédent traumatique ou une malformation de l'étage antérieur de la base du crâne ou de l'oreille interne.

2.1. L'œdème cérébral

Contemporain de l'inflammation méningée, il peut être massif et responsable d'engagement.

2.2. La ventriculite

Fréquemment associée lors des disséminations par voie hématogène au niveau des plexus choroïdes, elle se manifeste en ETF par une hyperéchogénicité des parois ventriculaires *(figure 3)*, en TDM ou IRM par une prise de contraste de celles-ci, ainsi que par un aspect cloisonné des ventricules.

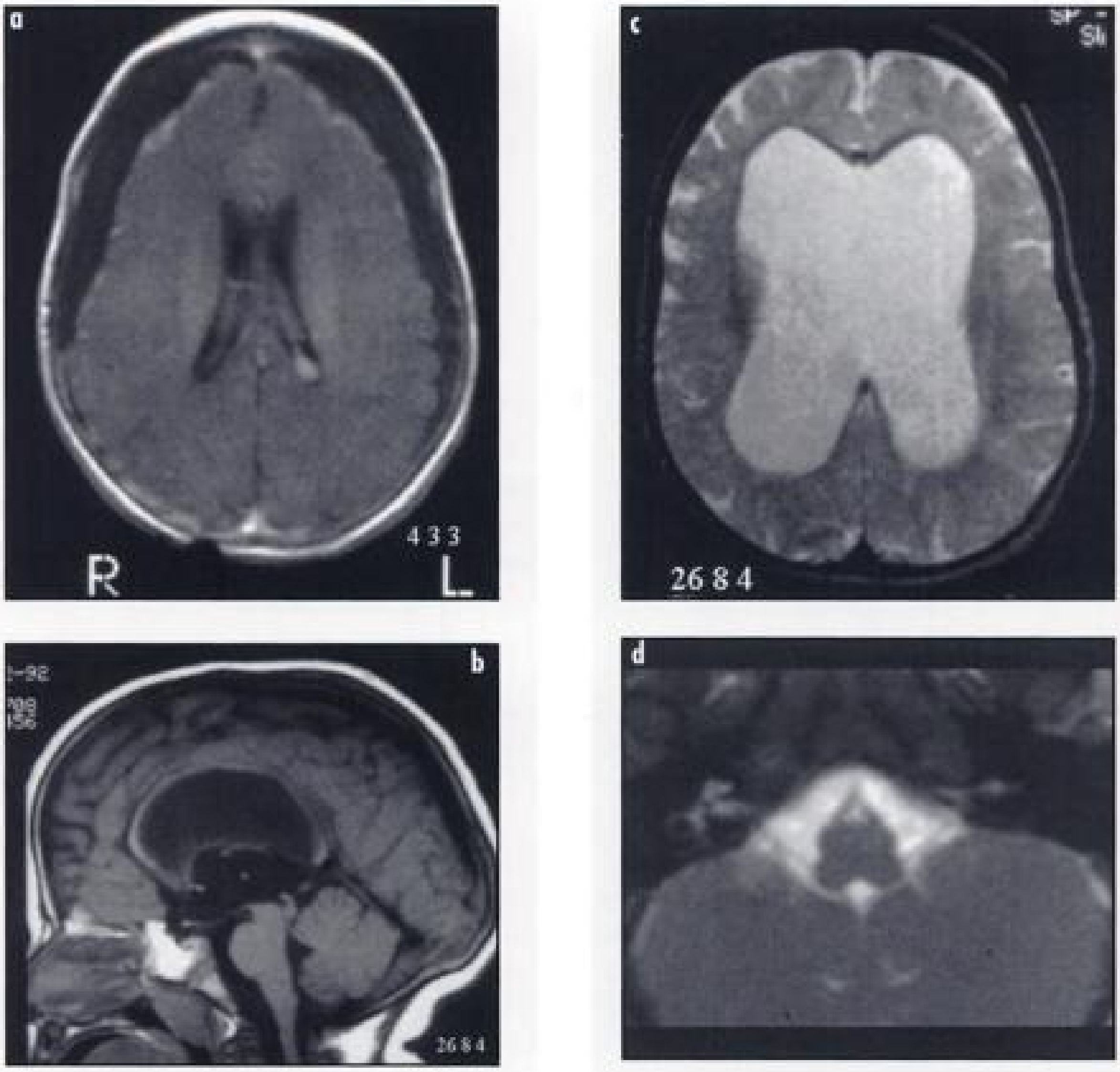


Figure 4. Nourrisson de deux mois. Méningite à *Streptococcus pneumoniae*. Évolution à 20 mois.
a: à deux mois, phase aiguë, état de mal convulsif. IRM pondérée en T1, après injection. Collection sous-durale bifronto-pariétale avec effet de masse sur les sillons et les ventricules. Prise de contraste méningée. **b:** à 20 mois. PC à + 2 DS, surdité profonde gauche. IRM pondérée en T1, coupe sagittale (**b**) et en T2 coupes axiales (**c-d**). Le troisième ventricule et les ventricules latéraux sont dilatés (**b-c**) alors que le quatrième ventricule est de taille normale, l'aqueduc de Sylvius n'est plus visible à sa partie inférieure : sténose de l'aqueduc. **d:** coupe passant par la fosse postérieure, la lumière du labyrinthe à gauche n'est plus visible, correspondant aux séquelles de labyrinthite.

2.3. L'hydrocéphalie

Elle peut être communicante par trouble de résorption du LCR dû au feutrage des espaces sous-arachnoïdiens, ou non communicante par cloisonnement, obstruction de l'aqueduc de Sylvius *(figure 4)* ou des foramen de Lushka ou Magendie. L'ETF ou la TDM permettent l'appréciation et la surveillance de celle-ci. L'IRM permet, de plus, grâce à des séquences de flux, de préciser le niveau de l'obstruction.

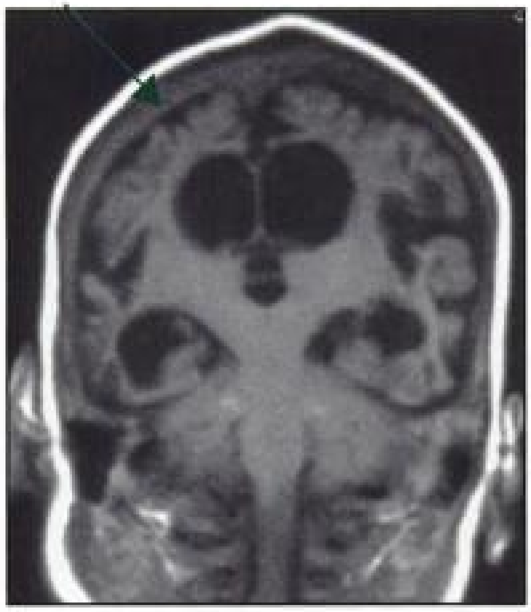


Figure 5. Méningite néonatale à streptocoque du groupe B. Évolution à six mois. IRM en pondération T1. Coupe frontale. Microcéphalie, dilatation ventriculaire passive avec amincissement du parenchyme et pachyméningite séquellaire (↑). Zones liquidiennes sous corticales : encéphalomalacie kystique.

La dilatation ventriculaire peut être également passive, conséquence de la destruction de la substance blanche périventriculaire par des phénomènes ischémiques *(figure 5)*.

2.4. Les collections sous-durales

Elles surviennent plus fréquemment dans les méningites à *Haemophilus influenzae*. Elles sont le plus souvent aseptiques et régressent spontanément *(figure 6)*. La TDM et L'IRM permettent rarement de faire la différence entre empyème et collection (hygrome) sous-dural aseptique; l'ETF permet l'étude de l'échogénicité du liquide, hyperéchogène et souvent hétérogène en cas d'empyème *(figure 11)*.

2.5. Les thromboses artérielles et veineuses

Les méningites bactériennes sont responsables d'une atteinte du flux sanguin cérébral qui est diminué de manière diffuse et locorégionale. Cela peut être dû à l'atteinte des vaisseaux artériels (sténose, vasospasme des vaisseaux du polygone, vascularite de la microcirculation) ou des veines (thrombose des sinus veineux ou des veines corticales). Ce phénomène est responsable de lésions ischémiques ou ischémohémorragiques à l'origine de lourdes séquelles. Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes, le plus souvent, au voisinage d'un empyème.

L'écho-doppler couleur (EDC) couplé à l'ETF en fait le diagnostic pour le sinus longitudinal supérieur; la TDM a une moins bonne précision du fait de l'hyperdensité spontanée relative des sinus veineux chez le nourrisson. L'angio-IRM est ici la méthode de choix. L'étude des artères du polygone de Willis par EDC peut montrer une accélération des vitesses circulatoires due au vasospasme ou à l'atteinte inflammatoire pariétale des vaisseaux.

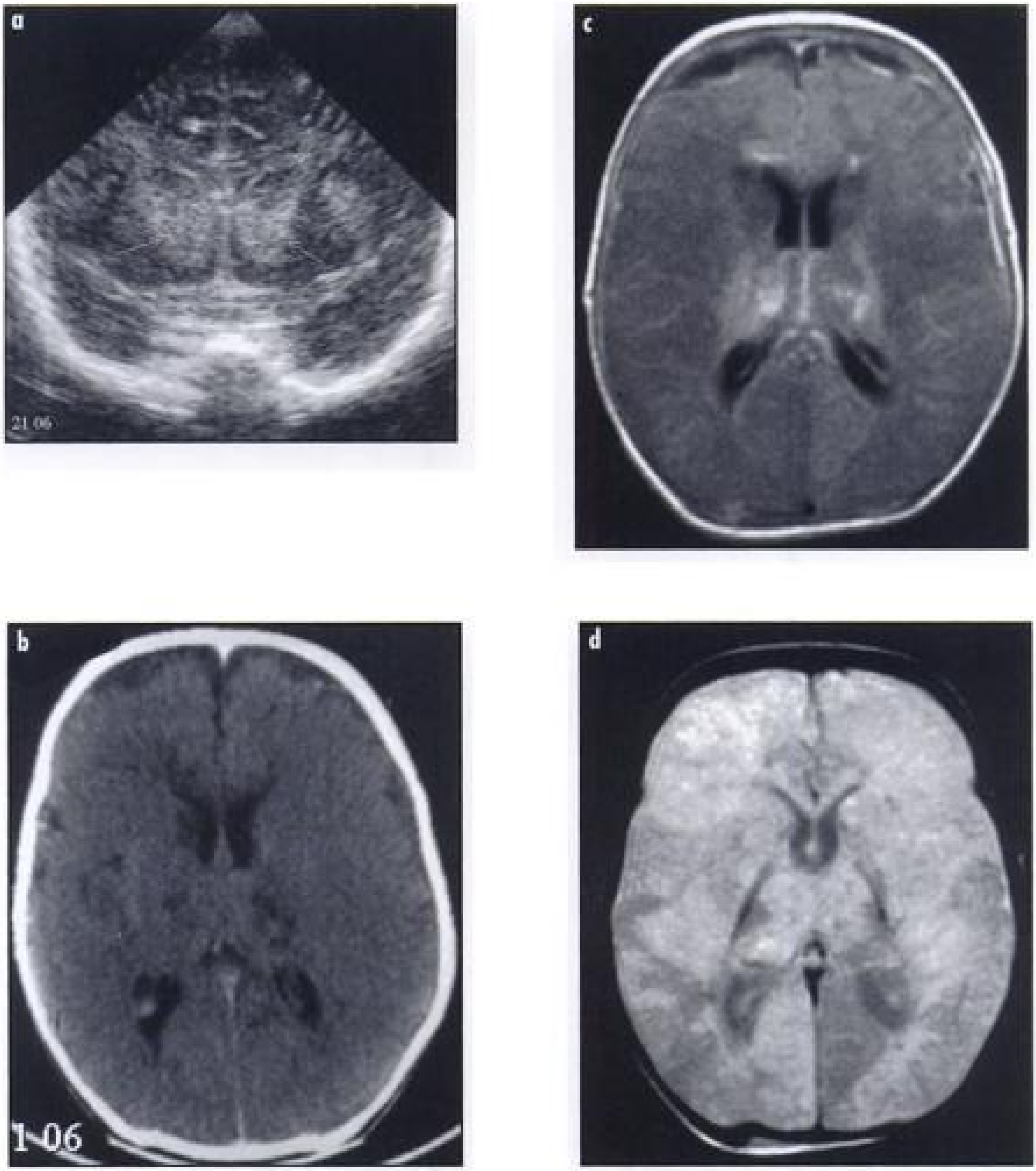


Figure 7. Nourrisson de 3 mois. Méningite à *Streptococcus pneumoniae*. État de mal convulsif (ETF, TDM), puis coma stade II, 8 j plus tard (IRM). Évolution fatale.
a: ETF, coupe frontale. Hyperéchogénicité des thalamus : ischémie et/ou hémorragie. Épaississement méningé sylvien G. **b:** TDM, coupe axiale. Hypodensité des thalamus qui témoigne de lésions ischémiques uniquement. **c:** IRM de pondération T1 après injection. Prise de contraste méningée, des thalamus et de la substance blanche périventriculaire frontale : lésions ischémiques. **d:** IRM de pondération T2. Chez l'enfant avant 1 an, la substance blanche périventriculaire et sous-corticale se myélinise progressivement ; avant la myélinisation, la substance blanche est hyperintense en T2 ; l'hypersignal est plus marqué que ne le voudrait l'âge de l'enfant, diffus et intéresse également la substance grise que l'on ne distingue plus en frontal en particulier et pariétal interne droit.

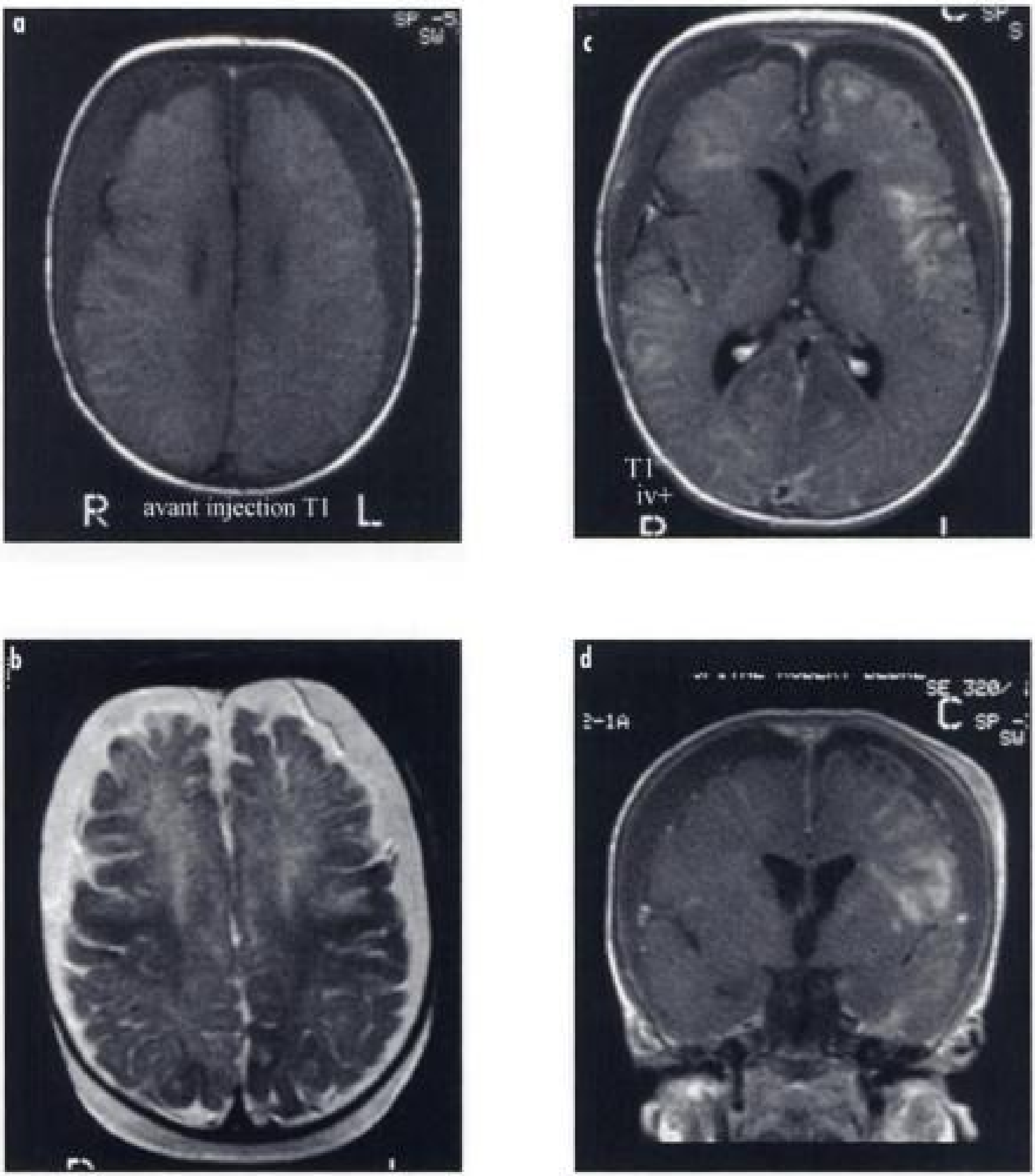


Figure 8. Nourrisson de 7 mois. Syndrome néphrotique congénital, cathéter central. Méningite à *Streptococcus pneumoniae*.

a: IRM pondérée en T1 avant injection, coupe axiale. **b:** IRM pondérée en T2 : coupe axiale. **c:** IRM pondérée en T1 après injection, coupe axiale. **d:** IRM pondérée en T1 après injection, coupe frontale.

Il existe une collection sous-durale bifronto-pariétale responsable d'un effet de masse sur les sillons qui apparaissent collabés. On note un hypersignal spontané des sillons avant injection (**a**), pouvant témoigner de phénomènes de nécrose corticale hémorragique. En T2 (**b**), ces zones apparaissent en hyposignal. Après injection (**c-d**), on note, d'une part, une prise de contraste des leptoméninges épaissies et, d'autre part, l'extension au parenchyme sous-jacent (vallée sylvienne et lobe frontal gauche) via les espaces de Virchow-Robin témoignant d'une cérébrite.

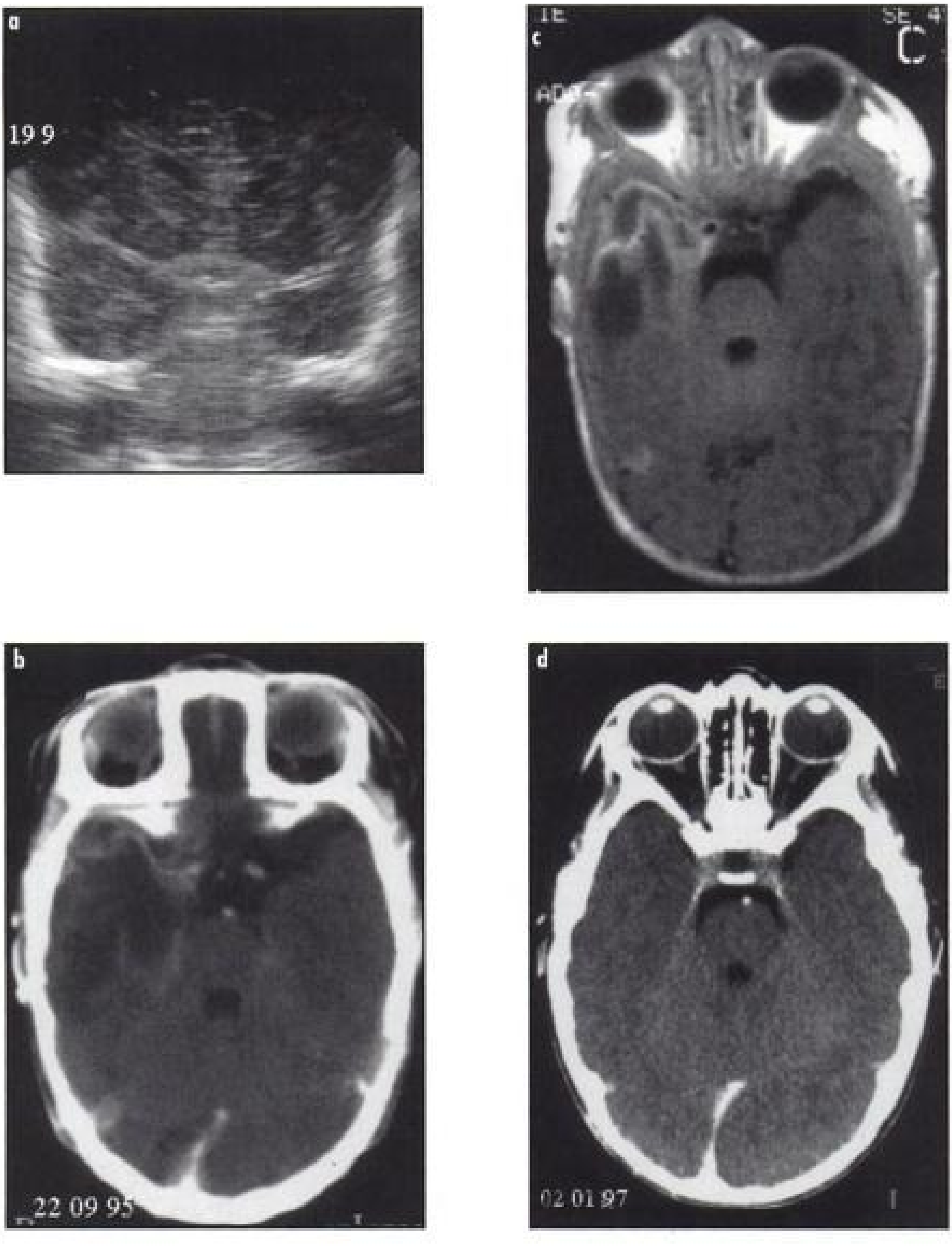


Figure 9. Nouveau-né de 1 mois et demi. Méningite à *E. coli* K1. Cérébrite. Restitution ad integrum.
a: ETF, coupe frontale. Hyperéchogénicité temporale droite. **b:** TDM avec injection, coupe axiale. Hypodensité temporale avec prise de contraste hétérogène. **c:** IRM: T1 avec injection coupe axiale. La prise de contraste méningée et parenchymateuse est mieux visible: cérébrite. **d:** TDM avec injection 3 mois plus tard, l'enfant a un bon développement. Aucune anomalie n'est visible en temporal droit.

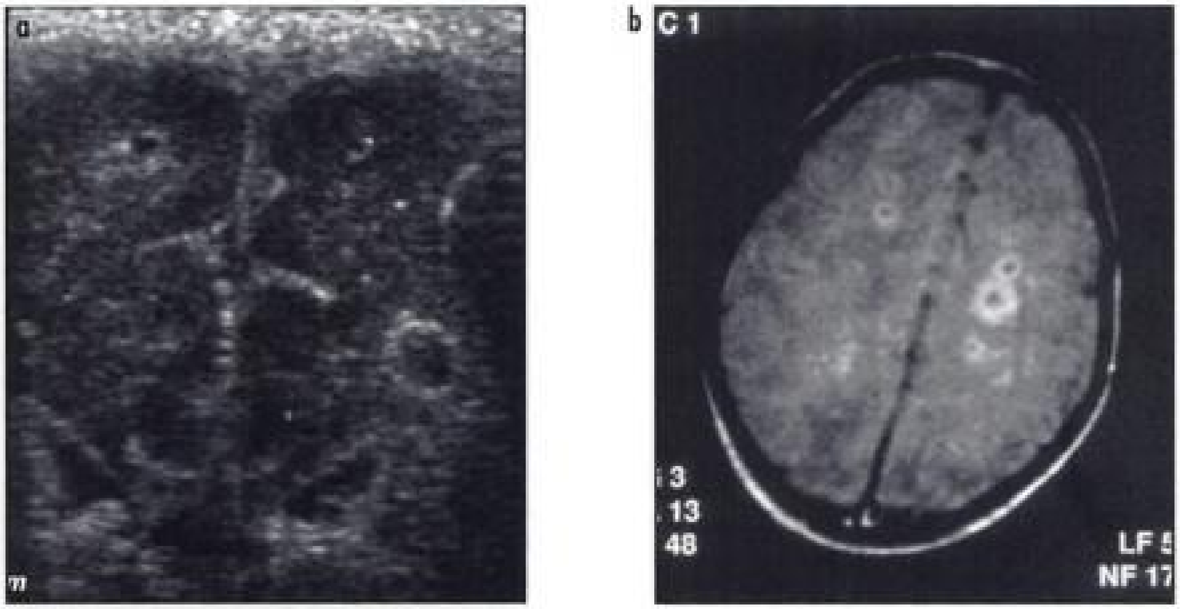


Figure 10. Nouveau-né prématuré. Méningite à *Pseudomonas aeruginosa*.
a: ETF. Coupe frontale. Étude superficielle. On peut voir de multiples micro-abcès arrondis en anneau, hyperéchogènes en périphérie. **b:** IRM pondérée en T2. Coupe axiale. Ces lésions ont le même aspect en anneau et entraînent peu d'œdème périlésionnel.

3. Méningites néonatales

L'infection survient dans les premiers jours de vie, favorisée, entre autres, par les infections génitales ou urinaires maternelles ou la rupture prématurée des membranes. La dissémination se fait par voie hématogène, au niveau des plexus choroïdes, d'où la fréquence des ventriculites associées *(figure 3)*. L'œdème cérébral est fréquent, de même que les lésions vasculaires à type d'artérite ou de thrombose veineuse. Des collections sous-durales peuvent se former, plus tardivement, et nécessiter un drainage et correspondent soit à des empyèmes sous-duraux, soit à des collections aseptiques.

L'ETF permet parfois de les différencier par leur échogénicité, plus importante dans les empyèmes. En TDM, les lésions d'infarcissement apparaissent comme une hypodensité marquée de la substance blanche plus marquée que ne le voudrait l'absence de myélinisation à cet âge, associée à une atteinte ischémique ou ischémohémorragique du cortex et/ou des noyaux gris *(figure 7)*.

Ces lésions ischémiques peuvent être très étendues, et évoluer vers l'encéphalomalacie kystique et la microcéphalie *(figure 5)*.

4. Méningites du nourrisson et de l'enfant

4.1. Méningites « non compliquées »

Les examens radiologiques (ETF, TDM, IRM) peuvent être normaux. L'inflammation leptoméningée peut parfois se traduire par l'hyperéchogénicité des sillons

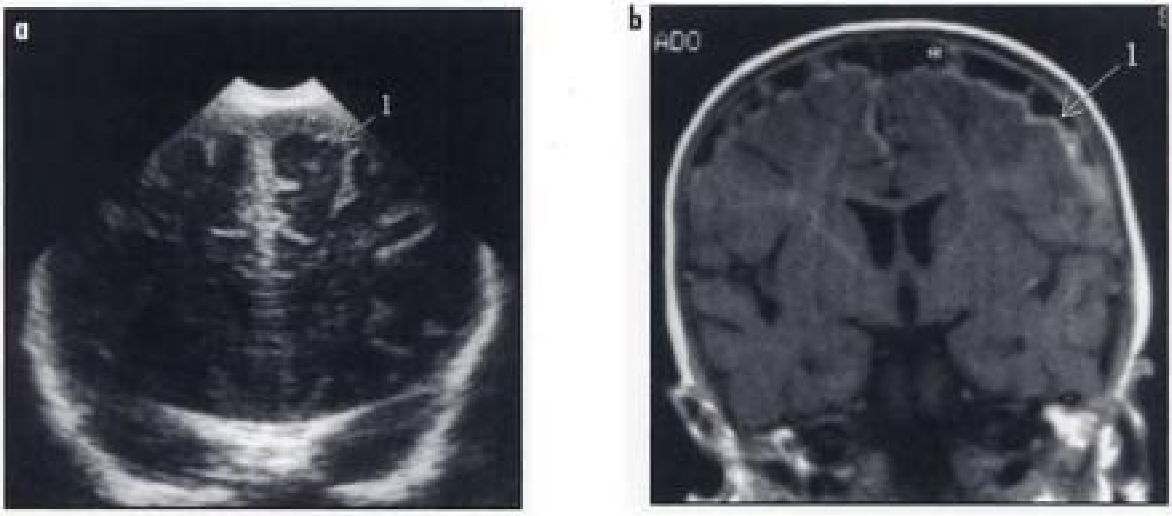


Figure 11. Nourrisson de 7 mois. Méningite à *Streptococcus pneumoniae*.
a: ETF. Coupe frontale. Les sillons sont hyperéchogènes (1). Il existe une collection sous-durale (*) échogène (les sillons ne sont pas élargis et le liquide ne s'insinue pas dans les sillons, ce qui indique que le liquide est dans l'espace sous-dural).
b: IRM. Séquence pondérée en T1. Coupe frontale après injection. Les leptoméninges sont épaissies et prennent le contraste (1). La collection sous-durale est iso-intense au LCR des ventricules.

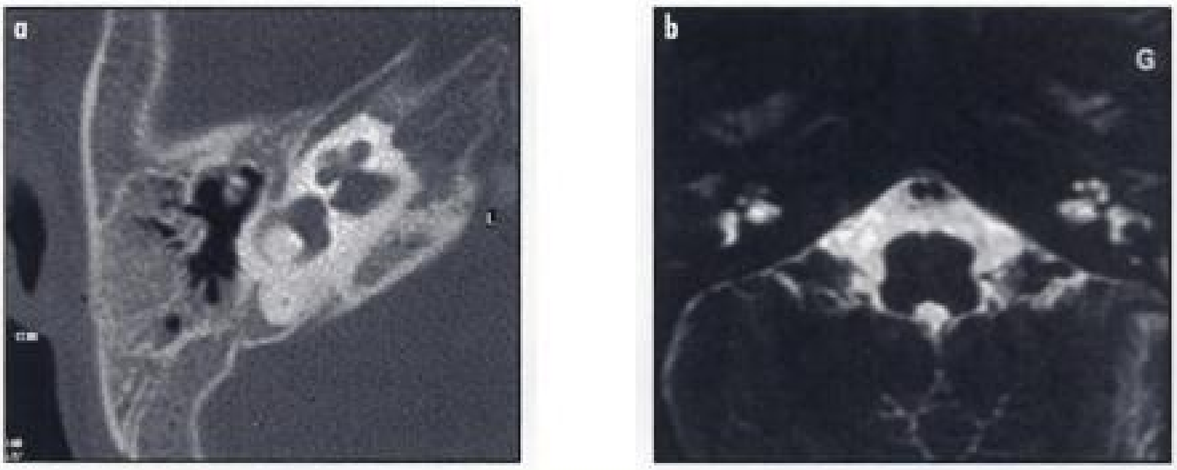


Figure 12. Surdité post-méningite (Streptococcus pneumoniae). Bilan avant pose d'implant cochléaire.
a: TDM, coupe axiale, haute résolution, ossification cochléaire droite rendant difficile la mise en place de l'implant. **b:** IRM pondérée en T2, coupe millimétrique. La lumière cochléaire est obstruée. Elle est bien visible à gauche où sera posé l'implant.

– recherche de fracture de l'étage antérieur ancienne, voire oubliée *(figure 13)*;

– recherche de malformation de l'étage antérieur: méningocèle, sinus dermique;

– recherche de malformation de l'oreille interne prédisposante (oreille « gusher »: malformation où existe une large communication entre le fond du méat acoustique interne et la cochlée).

C'est toujours la TDM qui est ici le plus complet des examens en analysant très finement la base du crâne en coupes millimétriques et filtre osseux et en étudiant de façon concomitante les tissus mous. L'IRM peut compléter l'étude des lésions des parties molles.

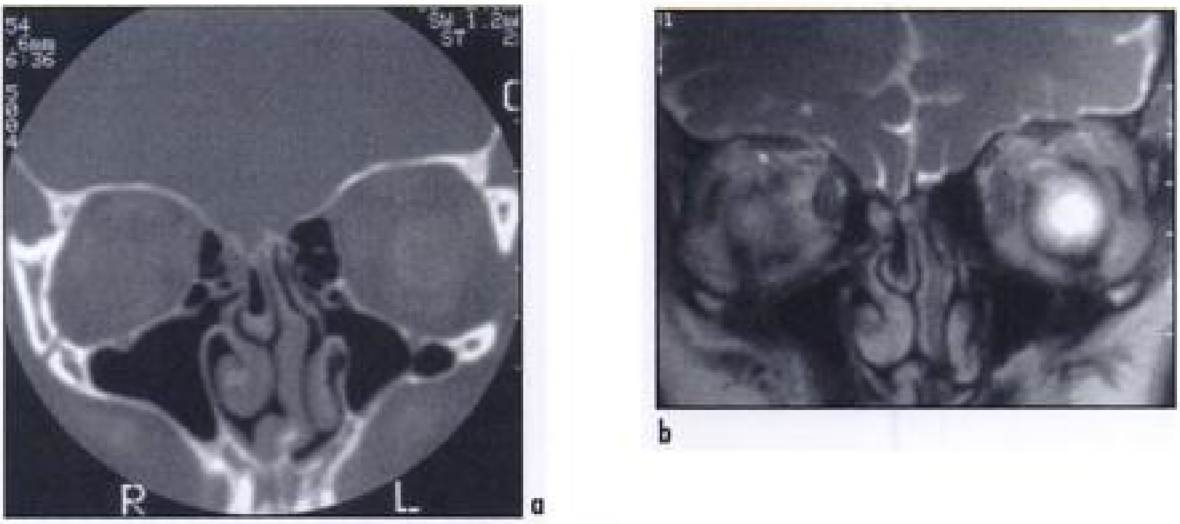


Figure 13. Jeune fille de 15 ans. Deux méningites (antécédent de trauma facial dans la petite enfance). **a:** TDM haute résolution. Déhiscence du toit de l'éthmoïde à gauche et opacité dans les cellules ethmoïdales pouvant correspondre soit à une méningocèle, soit à une méningo-encéphalocèle. **b:** IRM pondérée en T2. Coupes fines. On peut voir que le gyrus frontal est attiré vers la zone de déhiscence mais non engagé : il s'agit d'une méningocèle.

7. Conclusion

L'imagerie est rarement nécessaire en urgence et ne doit pas retarder la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Elle doit être adaptée à l'âge, mais également au type de lésion recherchée. La TDM reste l'examen de première intention, par sa rapidité et sa disponibilité à l'heure actuelle. L'IRM est d'une plus grande sensibilité pour l'analyse du parenchyme cérébral.

Lexique : termes en ETF, TDM, IRM

Examen	Aspect sur l'examen	Exemples
ETF		
Hyperéchogène	Blanc	Ischémie, hémorragie
Hypoéchogène	Noir – gris	Liquides
TDM		
Hyperdense	Blanc	Sang, calcification, os, prise de contraste après injection iodée
Hypodense	Noir – gris	LCR, ischémie
IRM		
Hyperintense	Blanc	En T1 : sang après 48 h Prise de contraste, graisse En T2 : sang après 48 h Ischémie quelle que soit l'ancienneté
Hypo-intense	Gris – noir	Hématome dans les premières heures En T1 : ischémie En T2 : calcium. Sang après un mois (hémosidérine)

FLAIR : abréviation de *fluid attenuated inversion recovery*, type de séquence de pondération T2 visant à supprimer le signal du LCR pour mieux visualiser le parenchyme adjacent, paraventriculaire ou des sillons de la convexité.

Pour en savoir plus

Chang KH, Han MH, Roh JK, Kim IO, Han MC, Kim CW. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: comparison with CT. AJNR Am J Neuroradiol 1990 11: 69-76.

Chen CY, Huang CC, Chang YC, Chow NH, Chio CC, Zimmerman RA. Subdural empyema in 10 infants: US characteristics and clinical correlates. Radiology 1998; 20: 609-17.

Drummond DS, de Jong AL, Giannoni C, Sulek M, Friedman EM. Recurrent meningitis in the pediatric patient-the otolaryngologist's role. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999 25; 4: 199-208.

Jequier S, Jequier JC. Sonographic nomogram of the leptomeninges (pia-glial plate) and its usefulness for evaluating bacterial meningitis in infants. Am J Neuroradiol 1999; 2: 1359-64.

Kanamalla US, Ibarra RA, Jinkins JR. Imaging of cranial meningitis and ventriculitis. Neuroimaging Clin N Am 2000; 1: 309-31.

Kimitsuki T, Inamitsu M, Komune S, Komiyama S. Congenital malformation of the inner ear associated with recurrent meningitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999; 256 Suppl 1: S11-4.

Merkelbach S, Muller M, Huber G, Schimrigk K. Alteration of cerebral blood flow in patients with bacterial and viral meningoencephalitis. Am J Neuroradiol 1998 19: 433-8.

Silberman B, Garabedian EN, Denoyelle F, Moatti L, Roger G. Role of modern imaging technology in the implementation of pediatric cochlear implants. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 10 : 42-6.

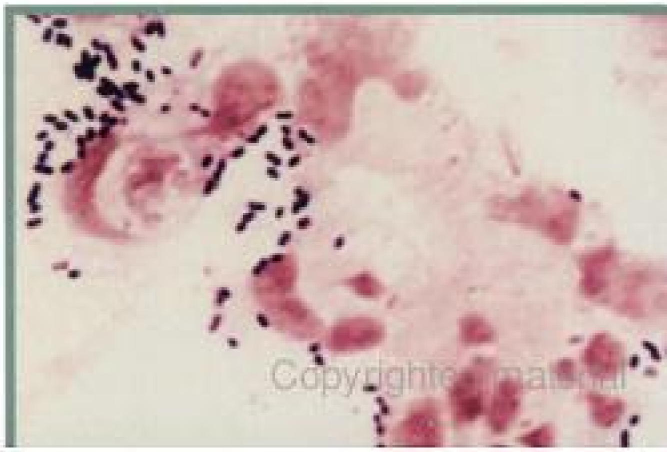
Méningites bactériennes communautaires

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés

Prophylaxie Prévention vaccinale

Joël Gaudelus

- Prophylaxie
- Vaccination



Les bactéries responsables des méningites purulentes (méningocoques, pneumocoques et *Haemophilus Influenzae* b) proviennent du nasopharynx. Elles sont susceptibles de diffuser à l'entourage et peuvent être responsables de cas secondaires, voire de véritables épidémies comme il en est périodiquement rapporté en Afrique subsaharienne.

Deux moyens, complémentaires, sont susceptibles de prévenir l'apparition de cas secondaires : l'antibioprophylaxie et la vaccination. La mise au point de vaccins conjugués, efficaces dès l'âge de 2 mois pose le problème de la vaccination de populations beaucoup plus étendues, voire systématique, dont les indications sont essentiellement fonction de l'épidémiologie.

1. Prophylaxie

Les bactéries responsables des méningites purulentes proviennent du nasopharynx. Des facteurs de risque de faire une méningite pour le sujet porteur ont été rapportés. Les sujets vivant dans l'entourage d'un cas de méningite et tout particulièrement les sujets vivant en contact étroit ont un risque augmenté de porter la bactérie et de faire une infection invasive. Jusqu'à 33 % des cas secondaires surviennent dans les 2 à 5 j pour le méningocoque, des cas secondaires sont rapportés dans la semaine avec l'*Haemophilus*, beaucoup plus rarement avec le pneumocoque.

Depuis la généralisation de la vaccination contre l'*Haemophilus* b par un vaccin conjugué, efficace sur le portage nasopharyngé, la chimioprophylaxie dont le but est d'éradiquer la bactérie du nasopharynx n'est justifiée que pour le méningocoque. Cette chimioprophylaxie fait l'objet en France d'une circulaire qui précise les recommandations mais qu'il est nécessaire d'actualiser. La proportion de cas pour lesquels une chimioprophylaxie de la famille est réalisée a augmenté progressivement en France passant de 80 % en 1989 à 88 % en 1998 et 91 % en 1999.

1.1. Chimioprophylaxie antiméningococcique

1.1.1. Chimioprophylaxie, pourquoi ?

La transmission du méningocoque se fait essentiellement par les sécrétions rhinopharyngées émises lors de la toux ou de la parole. La bactérie se loge sur la paroi postérieure du rhinopharynx. L'acquisition du méningocoque est asymptomatique ou provoque une pharyngite non spécifique. Dans la grande majorité des cas, le sujet s'immunise en fabriquant des anticorps protecteurs et devient porteur sain. Dans un petit nombre de cas, l'infection diffuse par voie sanguine et peut être responsable d'une méningite ou d'une méningococcémie.

Le taux de portage de la population générale varie selon l'âge : d'environ 10 % entre 0 et 14 ans, ce taux augmente à 30 % chez les 15–20 ans puis diminue ensuite.

Le taux de portage en milieu familial varie selon qu'il y a eu un cas de méningococcie ou non. De 2 à 18 % dans une famille sans cas, ce taux passe à 10 à 50 % si un cas survient. Les contacts non familiaux des cas (amis, voisins) ainsi

que les sujets contacts des porteurs sains (contacts secondaires) ont un taux de portage de la souche non significativement différent de la population générale. Le taux de portage en milieu scolaire, en dehors de la survenue de cas dans l'école est de l'ordre de 20 %. Lors de la survenue d'un cas dans une école, le taux de portage de l'ensemble de l'établissement n'augmente pas significativement. Dans les classes des cas, le taux de portage est plus important. Les élèves assis près d'un cas ont un risque plus important d'acquérir la bactérie.
Chez les militaires, le taux de portage varie de 0 à 33 % au début du service. Quand le germe est présent, ce taux augmente ensuite et peut atteindre 80 % après 5 semaines.

– Les facteurs qui favorisent la transmission du méningocoque sont :
  - la promiscuité : la contagion est favorisée dans une famille si le nombre de personnes est élevé dans un espace restreint et si plusieurs personnes dorment dans la même pièce ;
  - l'exposition aux sécrétions oropharyngées du malade : « flirts », partenaires sexuels et, d'une façon plus générale, l'exposition à moins de 1 m ;
  - d'autres facteurs ont pu être incriminés comme les conditions socioéconomiques défavorables (elles favorisent la promiscuité) ou une infection virale des voies respiratoires. Dans certaines études au moins, il existe une relation entre l'incidence des syndromes grippaux et les infections à méningocoque.

– Le facteur de risque de développement d'une infection invasive n'est pas le statut de porteur mais l'acquisition récente du portage. Les infections invasives se développent dans les 7 j suivant l'acquisition du portage. Les sujets porteurs de la bactérie depuis plus de 7 j ont en général développé des taux suffisants d'anticorps protecteurs.

– Définitions
  - Le cas index est défini comme cas primaire ;
  - Un cas secondaire se définit comme un cas d'infection à méningocoque survenant chez un sujet contact d'un cas avec un délai supérieur à 24 h. Les cas secondaires sont rares : de l'ordre de 1 à 2 % dans les 10 dernières années.

    Les cas groupés survenant dans un délai inférieur à 24 heures sont des cas coprimaires et représentent moins de 1 % des cas ces dix dernières années.
  - Taux d'attaque secondaire. Dans les familles où un cas au moins est survenu, le taux d'attaque s'échelonne entre 2 et 4 ‰ en période d'endémie et 60 ‰ en période épidémique. Le risque de survenue d'un cas est dans ces familles de 500 à 800 fois supérieur au taux d'incidence de la population générale en période non épidémique.

    Le risque est multiplié par 76 dans les crèches et 23 dans les écoles maternelles.

    Pour les écoles primaires et secondaires, le risque n'a été évalué que lors de l'épidémie brésilienne : les classes des cas n'avaient pas un taux d'incidence plus important que la population générale.

    De nombreux travaux ont étayé l'augmentation du risque de cas secondaires chez les sujets contacts : plus de 100 fois dans une crèche si on le compare au risque rapporté à l'âge de la population générale ; risques élevés même s'il y a peu de cas en école maternelle, primaire et en internat.
  - Délai de survenue des cas secondaires : près de 60 % des cas secondaires apparaissent dans la semaine suivant le cas index et 87 % dans les 15 j. La

chimioprophylaxie doit donc être administrée le plus tôt possible, si possible dans les 24 heures après le contage avec le cas index. Après 14 j, elle ne présente aucun intérêt. Un prélèvement oro- ou nasopharyngé avec mise en culture avant chimioprophylaxie n'a aucun intérêt car il ne renseigne pas sur la date d'acquisition du méningocoque et ne ferait que retarder le traitement.

1.1.2. Chimioprophylaxie pour qui?

Les deux objectifs de la prophylaxie des infections à méningocoque sont:
– empêcher l'acquisition de la bactérie et/ou l'infection chez les sujets ayant été en contact étroit avec un cas;
– interrompre la chaîne de transmission d'une souche virulente en empêchant sa diffusion secondaire à une population susceptible par des porteurs sains. Cette population est constituée avant tout de jeunes enfants entre 6 mois et 3 ans qui ont perdu les anticorps transmis par la mère en cours de grossesse et n'ont pas encore acquis d'anticorps s'ils n'ont pas rencontré le méningocoque.
Cette chimioprophylaxie s'adresse donc:
– aux sujets en contact étroit avec le malade, c'est-à-dire:
  • les sujets vivant au domicile du malade ou ayant dormi dans la même pièce que lui dans les 10 j précédant l'hospitalisation,
  • les sujets exposés aux sécrétions orales du patient: baiser, réanimation par bouche à bouche, intubation trachéale ou soins du malade intubé, relations sexuelles; d'une façon plus générale contact à moins de 1 m;
– au malade lui-même si la méningite a été traitée par une pénicilline A car ce traitement n'est pas efficace sur le portage rhinopharyngé;
– à l'ensemble des collectivités de jeunes enfants: crèche, maternelle lorsque la méningite est apparue dans une telle collectivité.
Cette chimioprophylaxie doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après le diagnostic car son intérêt diminue avec le temps.
Les recommandations de la circulaire sont rapportées dans la *figure 1*.

1.1.3. Chimioprophylaxie, comment?

L'antibiotique choisi doit être efficace sur les méningocoques et ne doit pas créer d'émergence de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour *Neisseria meningitidis*. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Enfin, il doit être bien toléré et d'un emploi pratique pour un traitement de courte durée.
La rifampicine est actuellement la molécule recommandée en première intention. Elle s'est révélée efficace, dans des essais cliniques rigoureux, pour réduire le portage: 75 à 98 % de succès selon les études, une semaine après le traitement. Le taux de réacquisition est faible: environ 10 % au bout de 11 mois. Il existe très peu d'effets secondaires aux doses employées dans cette indication. Son emploi est peu contraignant (2 j) et les contre-indications sont rares.
Elle est recommandée pendant 2 j aux doses suivantes:
– adultes: 600 mg deux fois par jour;
– enfants de 1 mois à 12 ans: 10 mg/kg deux fois par jour;
– enfant de moins de 1 mois: 5 mg/kg deux fois par jour.

Les sujets à risque de faire une infection invasive à pneumocoque doivent être vaccinés.

2. Vaccination

L'efficacité du vaccin conjugué anti-*Haemophilus* b est un des plus grands succès de ces 10 dernières années en matière de prévention des infections invasives et particulièrement des méningites à *Haemophilus* b. La mise au point de nouveaux vaccins conjugués vis-à-vis du pneumocoque, mais aussi des méningocoques A et C, efficaces dès l'âge de 2 mois, invite à réviser les indications de ces vaccins.

2.1. Vaccins antiméningococciques

La nature du polysaccharide capsulaire permet d'individualiser au moins treize sérogroupes. Plus de 90 % des cas sont dus aux sérogroupes A, B, C. Le sérogroupe A est principalement retrouvé en Afrique tropicale dans la ceinture méningée où il est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique. En France, comme en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, les sérogroupes B et C sont les principaux en cause. En 1998 et 1999 en France 70 % des isolats de méningites et méningococcémies sont de sérogroupe B et 20 % de sérogroupe C. Au Royaume-Uni, le nombre de cas d'infections méningococciques est trois fois plus élevé qu'en France, 60 % étant dus au sérogroupe B et 40 % au sérogroupe C. D'autres pays, comme le Canada ou l'Espagne, ont vu récemment augmenter la proportion de méningites et méningococcémies dues au groupe C. Il faut enfin ajouter des cas récents dus au sérogroupe W135 chez des pèlerins revenant de la Mecque et l'augmentation récente de la proportion de méningites à méningocoque dues au sérogroupe Y aux États-Unis.

Le taux d'incidence des infections à méningocoques est maximal chez les moins de 1 an: 8 pour 100 000 et chez les enfants de 1 à 4 ans: 4 pour 100 000. Ces considérations sont essentielles pour définir les cibles vaccinales.

Des vaccins composés de polysaccharides purifiés existent pour les méningocoques A, C, A + C, A + C + W135 + Y. Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin polysaccharidique efficace contre le méningocoque B. Enfin très récemment un vaccin fabriqué avec le polysaccharide C conjugué à la protéine CRM_{197} a été utilisé au Royaume-Uni. Les vaccins polysaccharidiques sont bien tolérés, mais leur inconvénient majeur est qu'ils sont peu immunogènes chez les nourrissons, âge où l'incidence de la maladie est la plus élevée. D'une façon générale, l'immunogénicité de ces polysaccharides augmente avec l'âge, au moins jusqu'à l'âge adulte. Le fait d'augmenter les doses ne rend pas ces polysaccharides plus immunogènes.

2.1.1. Les vaccins antiméningococciques polysaccharidiques

2.1.1.1. Vaccin antiméningococcique A

Le vaccin polysaccharidique A est plus immunogène que le C chez les nourrissons et les petits enfants puisqu'il peut induire des anticorps dès l'âge de 3 mois.

2.1.1.5. Vaccin antiméningococcique B

Aucun vaccin antiméningococcique B ayant une efficacité importante et démontrée par des études méthodologiquement bien conduites n'est actuellement disponible.

Le polysaccharide B, du fait de parenté antigénique, n'est pas immunogène dans l'espèce humaine. L'homopolymère de l'acide α $(2 \rightarrow 8)$ N acétyl neuraminique pourrait déterminer une réaction croisée avec les acides polysialiques des molécules d'adhésion des neurones embryonnaires, ce qui fait craindre un éventuel processus auto-immun: les anticorps induits par la vaccination pourraient interférer avec les composants protéiques polysialilés du cerveau. Des vaccins préparés à partir de la membrane externe du méningocoque B ou de protéines de la membrane externe ont été essayés dont les résultats sont dans l'immédiat insuffisants.

2.1.2. Vaccins antiméningococciques conjugués

Le succès spectaculaire du vaccin conjugué anti-*Haemophilus* b a stimulé les recherches concernant les vaccins antiméningococciques. La conjugaison d'un antigène polysaccharidique à une protéine transforme un antigène T-indépendant en antigène T-dépendant, ce qui a comme conséquences: d'augmenter son immunogénicité; de le rendre immunogène dès l'âge de 2 mois, ce qui est particulièrement important en matière de méningite; d'être efficace sur le portage des souches; d'induire une mémoire immunitaire. Les recherches ont été concentrées dans l'immédiat sur des vaccins monovalents C ou bivalents A + C conjugués à la protéine porteuse CRM_{197}, toxine diphtérique détoxifiée. L'immunogénicité est effectivement renforcée, et la capacité à fabriquer des anticorps existe dès l'âge de 2 mois avec ce type de vaccin. Tous les enfants ayant reçu la première des trois doses à l'âge de 2 mois ont des anticorps anti-A et anti-C à 2 mg/L ou plus après la deuxième dose, et la concentration de ces anticorps reste à ces taux pendant un an chez 83 et 52 % respectivement pour les anti-A et les anti-C. Des anticorps ayant une activité bactéricide sont induits à des taux supérieurs à 1/8 chez tous les vaccinés. D'autres études ont confirmé ces données.

Dans l'étude effectuée en Gambie les anticorps anti-A augmentent progressivement après une, deux ou trois doses, alors que les anticorps anti-C sont plus élevés après une seule dose administrée à 6 mois qu'après deux doses administrées respectivement à 2 et 6 mois. Une troisième dose augmente cependant les concentrations d'anticorps. L'induction d'une mémoire immunitaire est démontrée pour le vaccin antiméningococcique conjugué C où l'effet d'un rappel par le vaccin polysaccharidique non conjugué induit une concentration d'anticorps très importante chez les patients primovaccinés par le vaccin conjugué et pas chez les patients primovaccinés avec le vaccin polysaccharidique.

Ces vaccins sont bien tolérés chez les nourrissons dans les études rapportées.

L'efficacité des vaccins antiméningococciques conjugués n'est que très peu documentée. Les premiers résultats obtenus au Royaume-Uni ont été rapportés récemment. L'épidémiologie des infections à méningocoque C dans ce pays (1 500 cas en 1998) a justifié la mise en route de la vaccination à la fois chez les nourrissons (trois doses à 2, 3, 4 mois; deux doses chez les enfants de plus de 4 mois et de moins de 1 an et une dose après 1 an) et chez les adolescents.

Compte tenu des données permettant d'apprécier la couverture vaccinale, l'efficacité chez les adolescents est estimée à 97 % et chez le nourrisson de 92 %.

Les données sur le portage et ses conséquences éventuelles ne sont pas connues. Il est en effet fondamental de surveiller l'évolution des infections à méningocoque après mise en place d'un tel programme de vaccination. L'efficacité du vaccin conjugué vis-à-vis des méningites dues au sérogroupe C peut-elle favoriser l'éclosion d'infection due aux sérogroupes B ou Y ou W135, voire à d'autres?

Les premiers essais de conjugaison du polysaccharide B ont donné dans l'immédiat des résultats décevants. Le risque éventuel d'effet secondaire sur le système nerveux reste entier avec ce type de vaccin.

Un vaccin A, C, Y et W135 conjugué à l'anatoxine diphtérique non mutante est actuellement en cours d'étude aux États-Unis.

2.1.3. Indications des vaccins antiméningococciques

Les recommandations ont été faites jusqu'ici avec les seuls vaccins polysaccharidiques, les seuls dont nous disposions jusqu'à une époque très récente. Elles pourraient être remises en cause avec la mise à disposition de vaccins conjugués.

Les recommandations varient d'un pays à l'autre; elles sont indissociables de l'épidémiologie. Dans les pays comme la France où l'incidence des infections à méningocoque est de l'ordre de 1 pour 100 000 dont 70 % sont dus au sérogroupe B, il n'est pas justifié de vacciner la totalité de la population vis-à-vis du groupe C et/ou du groupe A.

– *En dehors d'une épidémie*, la vaccination n'est indiquée que dans quelques groupes à risque.

- La vaccination A + C est obligatoire chez les appelés du contingent depuis 1992.
- La vaccination A, C ou A + C est recommandée dès que le sérogroupe est connu et conjointement à la chimioprophylaxie pour les sujets contacts:
  - o âgés de 3 mois ou plus pour le méningocoque A;
  - o âgés de 1 an ou plus pour le méningocoque C.

  Il n'y a pas de contre-indication à cette mesure, y compris lors de la grossesse.

  Dans ces situations, en tout cas chez les jeunes enfants, un vaccin méningococcique conjugué A, C ou A + C remplacera avantageusement le vaccin polysaccharidique puisque, d'une part, ces vaccins sont immunogènes et induisent la production d'anticorps bactéricides dès l'âge de 2 mois et, d'autre part, permettent d'éviter les phénomènes de tolérance immunitaire constatés avec le vaccin polysaccharidique C.
- La vaccination A + C + W 135 + Y est justifiée chez les pèlerins se rendant à La Mecque. Ce vaccin peut être obtenu par l'intermédiaire d'une ATU de cohorte. Dans l'immédiat, seul un vaccin polysaccharidique existe.
- La vaccination A, C, A + C est indiquée chez les voyageurs se rendant dans une zone à risque en période épidémique. Les vaccins conjugués remplaceront les vaccins actuellement disponibles, au moins chez l'enfant dans cette indication.

- Lorsque les vaccins conjugués seront disponibles, ils devront être proposés aux sujets ayant une asplénie ou un déficit des fractions terminales du complément.
- D'autres populations à risque peuvent être envisagées, en particulier chez les enfants et surtout adolescents ou étudiants vivant en internat au moins pour le méningocoque C.

– *Lors d'une épidémie*. L'une des difficultés est de définir ce qu'est une épidémie, ou plus exactement à partir de quel seuil doit-on vacciner d'autres sujets que les contacts étroits et étendre cette vaccination à une population définie. Aux États-Unis, le Comité des vaccinations propose un taux d'attaque de 10 pour 100 000 sur une période de 3 mois pour vacciner cette population. Le taux d'attaque est défini par le rapport du nombre de cas confirmés ou probables pendant la période donnée au nombre de la population considérée. Si ce critère peut être appliqué à des populations de grande dimension, il n'est pas adapté aux quelques cas groupés dans une communauté comme une école par exemple. Dans ces cas, un taux d'attaque excédant 1 pour 1 000 avec au moins trois cas confirmés en 4 semaines semble plus adapté. Enfin dans la même classe ou dans une crèche, Peltola propose deux cas ou plus. L'Organisation mondiale de la santé recommande la vaccination au niveau de la ceinture africaine lorsque l'incidence hebdomadaire dépasse 15 pour 100 000 pendant 2 semaines consécutives.

Avec les vaccins polysaccharidiques, la vaccination doit être proposée dès l'âge de 3 mois s'il s'agit d'un méningocoque A, dès l'âge de 2 ans s'il s'agit d'un méningocoque C, et pour certains, dès l'âge de 3 mois, qu'il s'agisse d'un méningocoque A ou d'un méningocoque C. Une seconde injection 3 mois plus tard, au moins pour les méningocoque A, est recommandée pour certains entre 3 et 23 mois.

La mise à disposition d'un vaccin conjugué ferait vacciner les enfants dès l'âge de 2 mois, qu'il s'agisse de vaccin A ou C. Il reste à déterminer le nombre minimal d'injections nécessaires en fonction de l'âge.

2.2. Vaccins anti-*Haemophilus* b

L'efficacité du vaccin conjugué anti-*Haemophilus* b comportant le polysaccharide : polyribosylribitol phosphate (PRP), conjugué à une protéine (quatre protéines ont été utilisées), sur les infections invasives et tout particulièrement sur les méningites à *Haemophilus* b a été telle que la plupart des pays industrialisés ont introduit ce vaccin dans leur calendrier vaccinal et que ce vaccin devrait pouvoir être proposé aux enfants du monde entier.

2.2.1. Le vaccin polysaccharidique

Le fait que les anticorps anti-PRP protègent contre les infections invasives à *Haemophilus* b est connu depuis plus de 30 ans et les premiers essais vaccinaux avec ce polysaccharide datent du début des années 1970. Dans l'essai finlandais, le PRP induisait une protection mais seulement chez des enfants âgés de plus de 18 mois au moment de la vaccination. Il s'agit d'un antigène polysaccharidique, thymo-indépendant vis-à-vis duquel l'enfant ne sait pas faire d'anticorps avant l'âge de 18 mois et ne sait pas les fabriquer aussi bien qu'un adulte avant 4 ans. Les études effectuées avec le vaccin polysaccharidique ont cherché à déterminer un taux protecteur. Le fait que, d'une part, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus* b diminue nettement lorsqu'il existe une concentration sérique d'anticorps anti-PRP supérieure ou égale à 0,15 µg/mL et le fait que, d'autre part, l'efficacité du vaccin était corrélée avec l'induction d'un taux d'anticorps de 1 µg/mL ou plus par la vaccination a fait déduire qu'un taux d'anticorps anti-PRP ≥ 0,15 µg/mL protège d'une bactériémie et que ce taux était vraisemblable chez les enfants ayant un taux après vaccination > 1 µg/mL. Ces taux sont parfois appelés respectivement « taux protecteur minimal » et « taux protecteur de longue durée ». Les études effectuées avec le vaccin polysaccharidique ont montré également qu'avec ce type de vaccin il n'y a ni mémoire immunitaire, ni tolérance.

2.2.2. Les vaccins conjugués

Les quatre vaccins disponibles sont fondés sur le même principe : conjugaison de PRP à une protéine porteuse rendant ainsi cet antigène T-dépendant. D'un vaccin à l'autre il existe des différences importantes d'ordre chimique : les protéines sont différentes ; le polysaccharide a une dimension différente.

2.2.2.1. Vaccins PRP-D

C'est le premier vaccin étudié ; PRP à la dose de 25 µg est conjugué à l'anatoxine diphtérique. Il est fabriqué par les laboratoires Connaught sous le nom de ProHibit®.

2.2.2.2. Vaccin PRP HbOC ou PRP-CRM_{197}

Ce vaccin est un PRP formé d'oligosaccharides liés par une liaison de covalence à une toxine diphtérique mutante non toxique dite CRM_{197}. Il est fabriqué par le laboratoire Lederle-Praxis sous le nom de HibTITER®.

2.2.2.3. Vaccin PRP-OMP

Ce vaccin est composé d'un PRP de grande taille conjugué à des protéines extraites de la membrane externe du méningocoque B. Il est fabriqué par les laboratoires Merck-Sharp and Dohme sous le nom de Pedvax HIB®.

2.2.2.4. Vaccin PRP-T

Il est fabriqué à partir d'un polysaccharide de grande taille lié à l'anatoxine tétanique. Il est fabriqué par Pasteur-Mérieux et distribué par Pasteur-Mérieux sous le nom d'ActHib® et par SmithKline Beecham sous le nom d'OmniHib® ou d'Hiberix®.

C'est ce vaccin qui entre dans la composition du Pentacoq® (diphtérie, tétanos, coqueluche à germe entier, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* b), du Pentavac® (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire à deux composants, poliomyélite, *Haemophilus influenzae* b) fabriqués par Aventis-Pasteur, de l'Infanrix Polio Hib® (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire à trois composants, poliomyélite, *Haemophilus influenzae*) fabriqué par SmithKline Beecham. C'est également ce vaccin qui entre dans la composition des vaccins hexavalents qui comportent en plus des cinq précédemment nommés le vaccin hépatite B : Hexavac® et Infanrix hexa®.

2.2.2.5. Immunogénicité

Le travail de Decker a comparé l'immunogénicité de ces quatre vaccins chez 252 nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois *(tableau 1)*.

1 % des enfants avaient une fièvre ≥ 40 °C dans les 24 h suivant la vaccination.

2.2.2.7. Efficacité

L'efficacité des vaccins conjugués anti-*Haemophilus* b n'est plus à démontrer. Les premières vaccinations à grande échelle ont eu lieu en Finlande et en 5 ans les méningites à *Haemophilus* b ont pratiquement disparu. En dehors du vaccin PRP-D dont l'efficacité s'est révélée nettement moindre (43 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 43–78) dans un essai en Alaska, les autres vaccins ont une efficacité supérieure à 90 %. L'efficacité du PRP-T est démontrée dans plusieurs essais : plus de 1 200 nourrissons ont été vaccinés en double aveugle dans deux régions aux États-Unis à l'âge de 2, 4 et 6 mois. L'efficacité du vaccin a été de 100 % puisque aucun cas d'infection invasive n'est rapporté chez les vaccinés alors qu'il en existe cinq cas chez les contrôles. En Finlande, un grand programme de vaccination nationale par le PRP-T a concerné 9 700 nourrissons vaccinés par deux doses de PRP-T à 4 et 6 mois avec un rappel à 14–18 mois (1990–1991). Deux cas d'infections invasives à *Haemophilus* b ont été observés chez des nourrissons n'ayant reçu qu'une seule dose de PRP-T mais aucun cas n'a été constaté chez les sujets ayant reçu deux doses témoignant d'une protection de 100 %. Ce vaccin, très immunogène et très efficace, est actuellement un des plus utilisés en particulier en Europe et aux États-Unis.

Les vaccins conjugués anti-*Haemophilus* b sont efficaces sur le portage de l'*Haemophilus* b. Un prélèvement de gorge effectué à l'âge de 3 ans chez plus de 700 enfants finlandais ne retrouve aucun *Haemophilus* b chez les 327 sujets vaccinés par le PRP-D à 3, 4 et 6 mois avec un rappel à 14 mois ou qui ont reçu une injection à 24 mois, alors que l'*Haemophilus* b est retrouvé dans 3,5 % des cultures des 398 enfants non vaccinés. La prévalence du portage de l'*Haemophilus* b a diminué significativement après mise en place de vaccination à grande échelle : le taux de portage chez les vaccinés de 2 à 5 ans en 1991–1992 était de 0,17 %, beaucoup plus bas que les taux connus avant vaccination. Cette action sur le portage est en partie responsable de la grande efficacité de ce vaccin. Son mécanisme d'action est mal connu : transudation d'IgG ou production totale d'IgA ?

L'utilisation des vaccins conjugués anti-*Haemophilus* b a permis une réduction considérable des méningites à *Haemophilus* dans les pays industrialisés ayant inclus ce vaccin dans leur calendrier vaccinal. Dans les pays en voie de développement, on estime que l'*Haemophilus* b est responsable de 380 000 méningites mortelles chez l'enfant de moins de cinq ans chaque année. Son élimination est théoriquement possible mais se heurte à des problèmes de coût et de faisabilité.

2.3. Vaccins antipneumococciques

Le pneumocoque tire sa virulence de sa capsule qui lui permet de résister à la phagocytose. Celle-ci contient des polysaccharides dont l'analyse permet de dénombrer 90 sérotypes capsulaires différents regroupés en 45 sérogroupes. L'immunisation est spécifique à chaque sérotype. Un vaccin polysaccharidique 23 valents est disponible depuis 1983, mais comme tout vaccin polysaccharidique, il est très peu immunogène chez le petit enfant. La conjugaison de poly-

Conduite à tenir en cas de méningite à méningocoque

CHIMIOPROPHYLAXIE : le plus vite possible

À qui

- Aux sujets en contact étroit avec le malade (cas index) :
  - sujets vivant au domicile du malade ou ayant dormi dans la même pièce que lui dans les 10 j précédant l'hospitalisation
  - sujets exposés aux sécrétions orales du patient : baisers, réanimation par bouche à bouche, intubation trachéale ou soins du malade intubé, relations sexuelles
  - d'une façon générale, contact à moins de 1 m
- Au malade lui-même si la méningite a été traitée par une pénicilline A
- À l'ensemble des collectivités de jeunes enfants : crèche, maternelle lorsque la méningite est apparue dans une telle collectivité *(voir figure 1)*
- Pour les établissements scolaires *(voir figure 1)*

Comment

- Rifampicine pendant 2 j
  - Adultes : 600 mg deux fois par jour
  - Enfants de 1 mois à 12 ans : 10 mg/kg deux fois par jour
  - Enfants de moins de 1 mois : 5 mg/kg deux fois par jour
- Si contre-indication à la rifampicine : grossesse, maladies hépatiques sévères, alcoolisme, porphyries, hypersensibilité à la rifampicine
- Ceftriaxone

Une injection de 250 mg pour les adultes
ou de 125 mg pour les enfants
ou Ofloxacine : une dose unique de 400 mg }
ou Ciprofloxacine : une dose unique de 500 mg } Adulte
ou Azithromycine : une dose unique de 500 mg }
ou Spiramycine pendant 5 j
- Adultes : 3 millions UI deux fois par jour
- Enfants : 75 000 UI/kg deux fois par jour

VACCINATION : pour les sujets contacts

- Vaccin polysaccharidique A + C
  - S'il s'agit d'un méningocoque A
    - o Dès l'âge de 3 mois
    - o Il est conseillé de faire deux injections à 3 mois d'intervalle chez les 3–23 mois
  - S'il s'agit d'un méningocoque C
    - o Dès l'âge de 2 ans
- Vaccin polysaccharidique ACYW135
  - S'il s'agit d'un méningocoque W135
    - o Dès l'âge de 2 ans
- La mise sur le marché de vaccins conjugués rendra ces vaccins utilisables dès l'âge de 2 mois.

– chez le nourrisson de moins de 6 mois :

- primovaccination par trois doses respectivement à 2, 3, 4 mois ; rappel durant la deuxième année ;

– chez le nourrisson plus âgé et le jeune enfant :
  - entre 6 et 11 mois : deux doses à 1 mois d'intervalle et rappel durant la deuxième année,
  - entre 12 et 23 mois : deux doses à 2 mois d'intervalle,
  - au-delà de 24 mois : une seule dose.

Le rappel pourrait s'effectuer avec le vaccin polysaccharidique 23 valents, ce qui aurait l'avantage d'un moindre coût et d'une efficacité sur un plus grand nombre de sérotype.

Pour en savoir plus

Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P, George AM. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. Bull World Health Organ 1983 ; 61 : 317-9.

Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.

Circulaire DGS/PGE/1C n° 79 du 5/2/90. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) 1990 ; 5.

Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1996 ; 174 : 1271-8.

Decker MD, Edwards KM, Bradley R, Palmer P. Comparative trial in infants of four conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. J Pediatr 1992 ; 120 : 184-9.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001 ; 344 : 403-9.

Eskola J. Randomised trial of the effect of coadministration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Lancet 1996 ; 348 : 1688-92.

Fairley CK, Begg N, Borrow R, et al. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. J Infect Dis 1996 ; 174 : 1360-3.

Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide tetanus protein conjugate vaccine. J Pediatr 1992 ; 121 : 355-62.

Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. J Infect Dis 1998 ; 178 : 870-4.

Olivier C, Begue P, Cohen R, Floret D. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Résultats d'une enquête nationale (1993–1995). Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) 2000 ; 16 : 67-9.

Parke JC Jr, Schneerson R, Reiner C, et al. Clinical and immunologic responses to *Haemophilus influenzae* type b - tetanus toxoid conjugate vaccine in infants injected at 3, 5, 7 and 18 months of age. J Pediatr 1991 ; 118 : 184-90.

Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. Drugs 1998 ; 55 :, 347-66.

Prevention of pneumococcal disease. Recommandations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) MMWR 1997 ; 46 (RR-8) : 1-24.

Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2001 ; 357 : 195-6.

Méningites bactériennes communautaires

Coordinateur

Édouard Bingen

Collection dirigée par

Jean-Claude Nicolas

Les méningites bactériennes de l'enfant et l'adulte constituent un important problème de santé publique. Si les antibiotiques ont transformé l'évolution des méningites, celles-ci demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité.

Cet ouvrage ne se veut pas exhaustif mais est destiné à actualiser des éléments indispensables pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques, le diagnostic, le traitement, le suivi et la prévention des méningites bactériennes de l'enfant et l'adulte.

Cet ouvrage, destiné à un public large de praticiens, cliniciens et biologistes, internes, étudiants en médecine et pharmacie, a pu voir le jour grâce à la collaboration d'auteurs choisis pour leur compétence et leur expérience dans le domaine.

Édouard Bingen

Les auteurs

Jean-Michel Alonso
Yannick Aujard
Édouard Bingen
Stéphane Bonacorsi
Antoine Bourrillon
Robert Cohen
Henri Dabernat
Monique Elmaleh-Berges
Frédéric Fitoussi
Daniel Floret
Joël Gaudelus
Patricia Mariani-Kurkdjia
Xavier Nassif
Guy Sebag
Muhamed-Kheir Taha
Michel Wolff

ISBN : 2-84299-268-7
ISSN : en cours
32 € – 209,90 F
MGB